

**Die Beeinflussung der Nierenfunktion des Hundes
durch Methoxyflurannarkosen und Fluoridbelastung**

Helmut Witzgall

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0088

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Kramer

Die Beeinflussung der Nierenfunktion des Hundes durch
Methoxyflurannarkosen und Fluoridbelastung.

Meinen Eltern

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helmut Witzgall

aus

Straas b. Münchberg/Oberfr.

1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Kramer

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 7. 1974

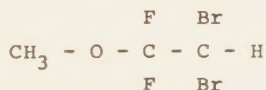
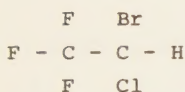
INHALTSVERZEICHNIS

=====

Einleitung	1
Anaesthesiologische Eigenschaften des Methoxyfluran	3
Material und Methode	3
Ergebnisse	
I. Methoxyflurannarkosen	9
II. Fluoridverfütterung	28
Diskussion	
I. Methoxyflurannarkose	45
II. Fluoridverfütterung	48
Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	56

Einleitung

Seit der Einführung der Inhalationsnarkotika in die klinische Anaesthesiologie, insbesondere des Halothans, das 1956 auf den Markt kam, wurde ständig an der Weiterentwicklung dieser Narkotika gearbeitet. 1960 wendete Artusio (1) zum ersten Mal das Methoxyfluran in der Klinik an. Es zeichnete sich gegenüber dem Halothan durch seine große therapeutische Breite aus und wirkte sehr gut muskelrelaxierend. Außerdem erzeugte es keine Sensibilisierung des Myokards gegenüber Katecholaminen, und die Kreislaufdepression durch Methoxyfluran war auch geringer als bei Halothannarkosen (1, 56). Ein wesentlicher Unterschied besteht ebenfalls in der Metabolisierung beider Substanzen.



Halothan (halogenisiertes
Aethan)

Methoxyfluran (halogenierter
Aether)

Halothan wird im wesentlichen zu Trifluoressigsäure (CF_3COOH) abgebaut, wobei die Trifluormethylgruppe sehr stabil ist und deshalb nur wenig freies anorganisches Fluorid im Serum nachzuweisen ist (23).

Die beiden Stoffwechselendprodukte des Methoxyfluran sind die Oxalsäure (COOHCOOH) und das anorganische Fluorid (23). Seit der ersten klinischen Erprobung des Methoxyfluran fand sich nun in zahlreichen Untersuchungen die Beschreibung eines Syndroms nach mehrstündigen Methoxyflurannarkosen am Menschen. Im Mittelpunkt stand ein polyurisches Nierenversagen, das durch ADK-Infusionen nicht beeinflusst werden konnte. Es gibt jedoch auch einige Untersuchungsberichte, die eine Toxizität des Methoxyfluran am Menschen und im Tierversuch nicht bestätigt fanden und deshalb jeden Zusammenhang zwischen der Applikation des Methoxyfluran und eventuellen Nierenfunktionsstörungen bestritten (4, 5, 9, 12, 13, 56, 57, 60, 61, 70). Das Committee on Anaesthesia des National Research Council der USA konnte sich im Jahre 1971 auf Grund der widersprüchlichen Befunde nicht zu einer eindeutigen Stellungnahme entschließen (18).

Trotz der guten anaesthetischen Eigenschaften stand also die klinische Anwendung des Methoxyfluran in einem zwiespältigen Licht.

Wir wollten nun die Frage klären, ob das oben erwähnte Syndrom am Hund reproduzierbar ist und richteten unser Augenmerk dabei besonders auf die Kontrolle nach den Methoxyflurannarkosen. Als Ergebnis dieser Versuche fanden wir eine Beziehung zwischen der Höhe des Serumfluoridspiegels und einer Einschränkung der Konzentrierfähigkeit der Hundennieren. Deshalb verfütterten wir Natriumfluorid an Hunde, um somit über längere Zeit einen hohen Serumfluoridspiegel zu halten, der uns darüber Aufschluß geben sollte, ob ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe des anorganischen Fluorids im Serum und einer Nierenfunktionsstörung besteht.

ANAESTHESIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DES METHOXYFLURAN

Methoxyfluran (2,2 dichlor- 1,1 difluor - aethyl - methyl - Aether), hat ein Molekulargewicht von 165. Auf Grund seiner hohen Blutlöslichkeit (28) (bei 37°C, Blut/Gas = 10,2) steigt nach Applikation von Methoxyfluran die Konzentration im Körperfett relativ langsam an und fällt ebenso sehr langsam ab, dementsprechend sind die An- und Abflutungszeiten hoch (17). Bei Dampfkonzentrationen von 0,3 - 0,8 Vol % hat Methoxyfluran gute anaesthetische und analgetische Eigenschaften; außerdem wirkt es muskelrelaxierend. Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) beträgt beim Menschen 0,16 Vol % (66), beim Hund 0,23 Vol % (27). Unter MAC eines Inhalationsnarkotikums versteht man diejenige alveoläre Dampfkonzentration, bei der 50 % der untersuchten Patienten auf große Schmerzreize keine Fluchtreflexe mehr zeigen (66). Die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Katecholaminen ist unter Methoxyflurannarkosen nicht erhöht (56). Höhere Serumfluoridspiegel des Methoxyfluran wirken auf das Myokard negativ inotrop und setzen das Herzminutenvolumen herab. Da der Tonus der peripheren Gefäße unter Methoxyfluran nicht wesentlich verändert wird (56), führt dies in der Regel während der Narkosen zu Hypotensionen.

M A T E R I A L u n d M E T H O D E

I. Methoxyflurannarkosen

Elf weibliche Bastardhunde mit einem Körpergewicht von 21,8 kg wurden für die Bilanzierung einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten, in denen die Nahrungs- und Wasseraufnahme und die Urinausscheidung der Tiere kontrolliert werden konnte.

Die Hunde wurden mit normalem Futter kochsalzarm ernährt und zwar mit etwa 40 meq pro Tag. Um gesicherte Aussagen über den prae- und postnarkotischen Zustand der Tiere machen zu können, stellten wir 4 - 8 Tage vor der Narkose (Kontrolle vor Narkose) und 8 - 9 Tage nach Narkose (Kontrolle nach Narkose) 24 - Stunden - Bilanzen folgender Parameter auf:

1. Natriumausscheidung in Urin; gemessen mit dem Photometer der Fa. Beckman (32).
2. Natriumausscheidung in Urin; gemessen mit der potentiometrischen Methode der Fa. Orion (32, 34).
3. Fluoridausscheidung in Urin; gemessen mit der potentiometrischen Methode der Fa. Orion (32, 34).
4. Gesamtausscheidung aller osmotisch wirksamen Substanzen im Urin; kryoskopisch gemessen mit Osmette der Fa. Precision System, Inc. (50).
5. Harnstoffausscheidung im Urin; gemessen mit der Autoanalyser der Fa. Technicon (Ireland).

Außerdem kontrollierten wir täglich das Körpergewicht der Tiere, den Hämatokrit (Microhämatokritmethode), die Konzentration des Fluorids im Serum (potentiometrisch) (32, 34), die Harnstoffkonzentration im Serum, die Wasseraufnahme und die Natriumaufnahme.

Vor der Kontrollperiode implantierten wir in Halothannarkose den Tieren zwei Gefäßkatheter, (Teflonkatheter mit Silastikschutzmantel). Sieben Tieren wurde ein Katheter über die v. jugularis bis in die Höhe des rechten Vorhofs gelegt (Infusionskatheter); der andere Katheter wurde über denselben Eingang in die v. cava inf. bis in Höhe des Diaphragmas geschoben (Entnahmekatheter). Den anderen Tieren implantierten wir an Stelle des Entnahmekatheters über die A. carotis communis in den Bogenbogen einen Katheter in das art. Gefäßsystem (Portenkatheter). Sechs Tieren wurde außerdem noch ein elektromagnetischer Flußmesser (s. u.) an die linke a. renalis gelegt. Wir verschafften uns mit einer Flankenschnitt einen extraperitonealen Zugang zum Nierenstiel der li. Niere. Etwa 1 cm proximal des elektromagnetischen Flußmessers implantierten wir ein sog. "Ball-cuff" (44), mit dem wir die a. renalis vollständig verschließen konnten. Nach dieser operativen Eingriff hatten die Tiere genügend Zeit, sich zu erholen.

12 Stunden vor Beginn der Nethoxyflurannarkose blieben die Hunde ohne Futter und Wasser, da wir für die Tiere vor Narkosebeginn einen antidiuretischen Zustand anstrebten. Das Experiment begann 1,5 - 2 Stunden vor Narkose mit der Untersuchung der

Ausgangssituation des Tieres (Vorperiode)

Nach der i.v. Gabe von 0.5 - 1 mg Atropinsulfat wurde die Narkose mit 6 mg/kg KG Methohexital (Brevimytal) eingeleitet. Die Tiere wurden mit durchschnittlich 4 mg Pancuroniumbromid relaxiert und tracheal intubiert. Die Beatmung erfolgte im halbgeschlossenen System mit einem Narkosespiromaten II-M-5000 der Fa. Dräger mit Wechseldruckbeatmung. Der endinspiratorische Druck lag bei etwa 10 cm H₂O der endexpiratorische Druck bei -5 cm H₂O. Dem Lachgas-Sauerstoffgemisch (Verhältnis = 4 : 2) wurde über einen Kupferkessel der Fa. Dräger 0.7 Vol % Penthrane (Methoxyfluran) beigegeben. Eine Nachrelaxation war wegen des guten muskelrelaxierenden Effekts des Methoxyfluran nicht nötig. Wir waren bestrebt, 0,7 Vol % (3-fache MAC) Penthrane in der Inspirationsluft über die Dauer der gesamten Narkose zu erhalten. Fiel der art. Mitteldruck unter 70 mm Hg, so senkten wir die Methoxyfluran-Konzentration auf 0,5 Vol %, um die bei 80 mm Hg vermutete Autoregulationsschwelle der Niere nicht zu unterschreiten.

Die Dauer der Narkosen setzten wir bei allen Tieren auf 5 Stunden an. In der sich anschließenden Aufwachphase kontrollierten wir das Tier noch weitere 1,5 - 2 Stunden (Nachperiode).

Während des gesamten Experiments maßen wir in kontinuierlichen Zeitintervallen folgende Parameter:

1. Aortenmitteldruck mit einem Stathamelement der Fa. Hato Rey Puerto Rico und einem Schreiber der Fa. Hellige (Programm 19)
 - a. über Aortenkatheter; sofern kein Aortenkatheter vorhanden,
 - b. unmittelbar nach Narkosebeginn mit einem Katheter, der über einen Nebenast der a. femoralis in die Aorta abdominalis eingelegt wurde.
2. Renale Durchblutung mit dem elektromagnetischen Flußmesser (43).
2. a. Hämatokrit (Mikrohämatokritmethode)
 - b. Proteingehalt des Serum mit Zeiss- Refraktometer.
 - c. Natrium - Konzentration im Serum mit Flammenphotometer der Fa. Zeiss.

- d. Osmolarität des Serums kryoskopisch mit Osmette (Precisions Systems)
- e. Fluoridkonzentration im Serum mit potentiometrischer Fluoridmeßkette der Fa. Orion (32, 34)
4. Urinvolumen
Das über einen Blasendauerkatheter gesammelt wurde; am Ende der Sammelperiode wurde die Blase manuell ausgedrückt, auf eine Blasenspülung verzichteten wir.
5. Glomerulumfiltrat (GFR);
als exogene Kreatininclearance. Nach einer initialen Primingdosis von etwa 30 mg/kg Kreatinin infundierten wir über den Infusionskatheter etwa 0.8 mg/min.kg Kreatinin. Die Kreatininmessung im Serum und Urin erfolgte mit dem Autoanalyser (Fa. Technicon).
6. Na⁺-Konzentration im Urin mit Flammenphotometer der Fa. Zeiss.
7. Urinosmolarität s. o.
8. Fluoridkonzentration im Urin s. o.
9. Fluoridclearance nach der Formel $U_F = U_F/P_F \cdot KV$
10. Blutgase und Körpertemperatur
11. Plasmavolumen
mit der konventionellen RINGA-Methode an einem Szintillationszähler der Fa. Tracerlab, i.v. Applikation von 20 - 25 μ C Jod ¹³¹ Albumin.

In der Nacht nach Narkose hatten die Tiere freien Zugang zu Futter und Wasser. Am nächsten Tag wurden nochmals in einer zweistündigen Kontrollperiode alle oben genannten Parameter gemessen (erster Tag nach Narkose). Zusätzlich überprüften wir am 3. und 7. Tag nach Narkose die Konzentrationsfähigkeit der Nieren, indem wir den Tieren 24 Stunden lang Futter und Wasser entzogen. Anschließend bestirnten wir entweder nach einer spontanen Blasenentleerung oder durch eine Blasenkatheterisierung die aktuelle Urinosmolarität (zweiter Tag).

Am Ende einer angemessenen Erholungsphase wurde dasselbe Tier

einer zweiten Methoxyflurannarkose unterzogen, wobei wir uns der oben beschriebenen Methode nochmals bedienten (2. Narkose). Um die Wirkung der Methoxyflurannarkose auf die Nierenfunktion mit dem Einfluß eines anderen Inhalationsnarkotikums vergleichen zu können, wurden 5 Halothannarkosen bei 5 verschiedenen Hunden durchgeführt. Wir waren dabei bestrebt, eine Konzentration von 1,5 Vol % Halothan in der Inspirationsluft aufrecht zu erhalten. Die Halothannarkose erfolgte nach derselben Methode wie die oben beschriebene Methoxyflurannarkose (Halothan - Kontrollnarkose).

II. Fluorid - Belastung

Die Untersuchungen wurden an fünf weiblichen Bastardhunden mit einem mittleren Körpergewicht von 23,56 kg vorgenommen. Vor der Fluoridbelastung wurde über etwa 10 Tage hinweg die Ausgangssituation der Tiere kontrolliert (Kontrolle vor Fluorid - Belastung). Während des gesamten Experiments bestimmten wir wiederum 24 - Stunden - Bilanzen aller oben beschriebenen Parameter (S. 4); ebenso maßen wir täglich das Körpergewicht, den Hämatokrit, die Fluoridserumkonzentration, die Wasser und die NaCl - Aufnahme der Tiere. Die Tiere erhielten ein Standardfutter mit 50 mg Natrium pro Tag und Wasser ad libitum.

Die Fluoridbelastung begannen wir nach entsprechender Vorperiode mit einer fünfstündigen Infusion von 2,6 $\mu\text{eq}/\text{min} \cdot \text{kg NaF}$. Zuvor blieben die Tiere 24 Stunden ohne Futter und Wasser. Wir versuchten einen Serumfluoridspiegel von 300 - 400 $\mu\text{eq}/\text{l}$ zu erreichen (initiale Natriumfluorid - Belastung). Während dieses Versuchs bestimmten wir alle oben unter Methoxyflurannarkose beschriebenen Parameter (S. 5), mit Ausnahme des arteriellen Drucks und des renalen Blutflusses.

Im Anschluß an die initiale Fluorid - Belastung hielten wir bei den Tieren über durchschnittlich 17 Tage hinweg einen Serumfluoridspiegel von 200 - 300 $\mu\text{eq}/\text{l}$ aufrecht, indem wir in Trinkwasser, in Futter oder fraktioniert i.v. 1,4 mmol/kg pro Tag Natriumfluorid verabreichten (Fluorid - Belastung).

Nach Absetzen des Fluorid überwachten wir im Mittel 14 Tage die Erholungsphase der Tiere, in der wir die oben beschriebenen 24-Stunden-Bilanzen weiter verfolgten. (Kontrolle nach Belastung). Um die Konzentrationsfähigkeit der Nieren während der Fluoridbelastung zu prüfen, blieben die Tiere in dieser Zeit drei mal 24 Stunden ohne Futter und Wasser; außerdem ließen wir sie nach Absetzen des Fluorids in Abständen von 3 - 4 Tagen solange 24 Stunden ohne Wasser, bis sie wieder annähernd die Kontroll - U/P osmol - Werte vor Versuchsbeginn erreicht hatten (Durstversuche unter Fluorid).

Weiterhin prüften wir zu Beginn, Am Ende und nach Absetzen der Fluoridbelastung die Verdünnungsfähigkeit der Nieren, indem wir den Tieren über eine Magensonde 1 000 - 2 000 ml aqua dest. verabreichten. Während dieses Versuchs bestimmten wir alle oben unter Methoxyflurannarkose (S. 5) beschriebenen Parameter, mit Ausnahme des arteriellen Blutdrucks und der renalen Durchblutung (Verdünnungsversuche).

I. METHOXYFLURANNARKOSEN

1.1. OBER

Abb. 1 und Tab. 1 zeigen das Verhalten von mittlerer inspiratorischer Methoxyfluran-Konzentration, Kortensittelruck, Nierendurchblutung und Glomerulumsfiltrat. Arterieller Druck, Durchblutung und GFR fielen im Mittel unter der Narkose um etwa 30 % ab, stiegen aber in der Nachperiode praktisch wieder auf den Anfangswert an. Durchblutung und GFR lagen am nächsten Morgen sogar beträchtlich über den Kontrollen, bedingt durch die Nahrungsaufnahme in der Nacht (8). Bemerkenswert erscheint der Abfall des Filtrats in der 2. und 3. Stunde der Narkose, da zu dieser Zeit der arterielle Druck noch in einem Bereich liegt (zwi. 80 - 90 mm Hg), in der nach unserer Erfahrung die Autoregulation der Nierendurchblutung voll erhalten ist. Der Einfluß der Narkose auf die Konzentrierleistung der Niere hatte zwei grundsätzlich verschiedene Effekte. Bei einem Kollektiv mit relativ niedriger U/P osmol - Wert in der Vorperiode stieg die Konzentrierfähigkeit unter der Narkose an, bei dem anderen Kollektiv mit höherem U/P osmol - Ausgangswert fiel sie unter Narkose ab (Abb. 2). Sowohl bei der ersten als auch bei dem zweiten Kollektiv gingen die U/P osmol - Werte am 1. Tag nach Narkose wieder auf den Ausgangswert der Vorperiode zurück.

Tab. 2 zeigt, daß bei Tieren mit ansteigender U/P osmol - Wert die osmolare Exkretion (U osmol. H²O) (solute excretion) von der Vorperiode zur 5. Stunde unter Narkose von 23,9 auf 15,3 μ osmol/min.kg zurückgeht. Der Unterschied ist statistisch nicht zu sichern. Die GFR fällt in diesem Zeitraum im Mittel um 26,3 % ab. Wie weiter aus Tab. 2 zu entnehmen, verhalten sich Tiere mit fallenden U/P osmol - Wert hinsichtlich ihrer osmolaren Exkretion unterschiedlich. Bei der einen Gruppe steigt die osmolare Exkretion von 12,35 auf 17,53 μ osmol/min.kg an ($p < 0.025$). Die GFR geht dabei durchschnittlich um 11,5 % zurück. Bei der anderen Gruppe fällt die osmolare Exkretion von 15,50 μ osmol/min.kg auf

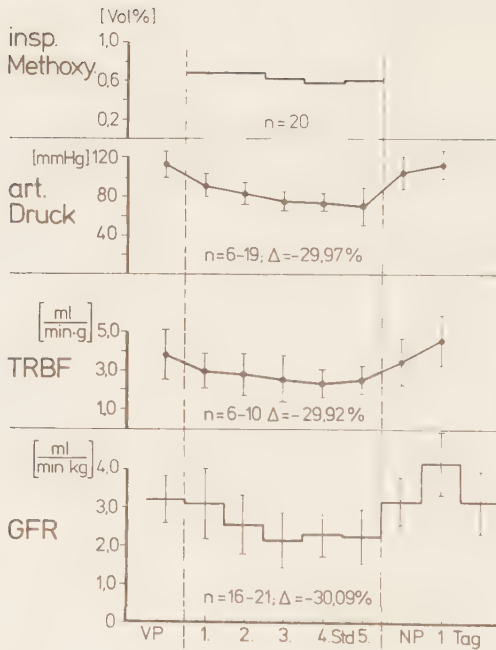


Abb. 1. Verhalten von inspiratorischer Methoxyflurankonzentration, Aortenmitteldruck, Durchblutung der linken Niere und Glomerulumfiltrat unter Methoxyflurannarkose.

		Kon- trolle	Narkose 1. - 5. Stunde					Nach- periode	1.Tag
			1.	2.	3.	4.	5.		
mittlere inspiratorische methoxyfluran- konzentration (Vol %)	x	-	0,68	0,65	0,60	0,56	0,57	-	-
	s	-	0,10	0,14	0,10	0,10	0,10	-	-
	n	-	20	21	21	21	21	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-
Aorten- mitteldruck (mmHg)	x	113,78	91,82	83,61	77,21	74,63	74,73	105,93	113,50
	s	13,94	11,69	10,74	9,56	8,81	8,79	17,26	13,97
	n	9	17	18	19	19	19	14	6
	p	-	0,02	0,001	0,001	0,001	0,001	-	-
T R B F (ml/min·g)	x	3,83	3,01	2,86	2,58	2,41	2,56	3,51	4,57
	s	1,30	0,93	1,11	1,19	0,66	0,57	1,16	1,26
	n	9	7	6	7	8	8	10	10
	p	-	-	-	-	0,02	0,02	-	-
G F R (l/min.kgKG)	x	3,19	3,10	2,55	2,15	2,27	2,23	3,16	4,16
	s	0,60	0,92	0,74	0,73	0,56	0,69	0,57	0,81
	n	21	20	20	21	21	21	21	21
	p	-	-	0,005	0,001	0,001	0,001	-	0,001
Harn- volumen (l/min.kgKG)	x	20,35	24,30	15,70	12,31	13,38	14,12	25,62	37,16
	s	14,76	14,10	8,77	7,38	5,13	5,60	8,56	19,63
	n	20	20	20	20	20	20	20	20
	p	-	-	-	0,05	-	-	-	0,005
Natrium- exkretion (g/min.kgKG)	x	0,91	2,14	0,94	0,56	0,44	0,41	0,90	0,83
	s	0,73	1,92	0,60	0,48	0,32	0,40	0,85	0,57
	n	17	17	17	17	17	17	17	16
	p	-	0,02	-	-	0,025	0,02	-	-

Tabelle I.

Verhalten von mittlerer inspiratorischer Methoxyflurankonzentration, Aortenmitteldruck, Nierendurchblutung, Glomerulumfiltrat, Harnvolumen und Natriumexkretion in der Kontrollperiode, während der fünfständigen Narkose, in der Nachperiode und am Morgen nach der Narkose.

x = arithmetischer Mittelwert

s = Standardabweichung

n = Anzahl der Meßwerte

p = Signifikanzberechnung nach Student-t-Test; wird nur angegeben, wenn ein signifikanter Unterschied zum Kontrollwert besteht.

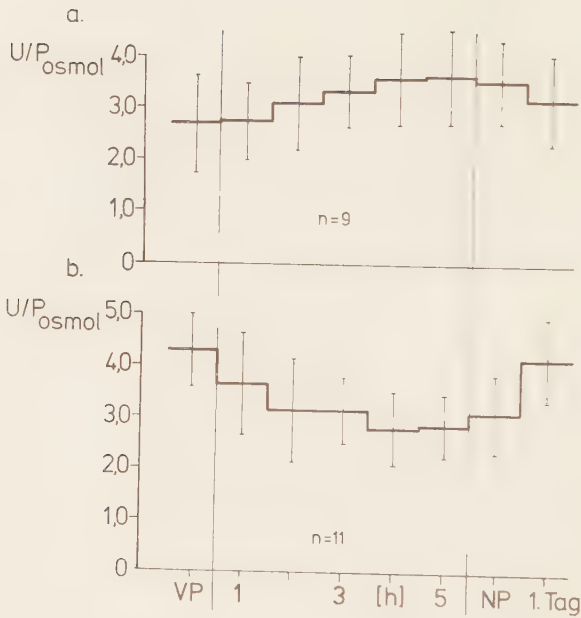


Abb. 2. Unterschiedliches Verhalten der U/P_{osmol} - Werte unter Iethoxyflurannarkose: a) bis zur 5. Stunde unter Narkose ansteigend, b) bis zur 5. Stunde unter Narkose abfallend.

		U/p _{osmol} - Wert		solute excretion (μ osmol/min.kgKG)		Δ GFR (%)
		Kontrolle	5.Std.	Kontrolle	5.Std.	
Tiere mit ansteigendem U/p _{osmol} - Wert	x	3,06	3,61	23,88	15,30	-26,33
	s	0,76	0,86	13,07	2,00	9,20
	n	6	6	6	6	6
	p	-	-	-	-	
Tiere mit fallendem U/p _{osmol} - Wert	x	4,34	3,49	12,85	17,53	-11,50
	s	0,46	0,62	3,63	2,14	15,20
	n	4	4	4	4	4
	p	-	0,025	-	0,025	
	x	4,45	2,88	15,59	7,81	-51,00
	s	0,76	0,57	4,54	2,72	15,34
	n	7	7	7	7	7
	p	-	0,005	-	0,001	

Tabelle 2.

Verhalten des U/p_{osmol}- Wertes in der 5. Stunde der Narkose im Vergleich zu dem Kontrollwert. Tiere mit steigendem U/p_{osmol}-Wert zeigten einen Abfall der Solute excretion von der Kontrolle zur 5. Stunde unter Narkose. Das Glomerulumfiltrat war zu diesem Zeitpunkt um 26% gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. - Tiere mit fallendem U/p_{osmol}-Wert zeigten a) bei einer Reduktion des Glomerulumfiltrats um 12% einen Anstieg der Solute excretion, b) bei einer Reduktion des Filtrats um 51% einen deutlichen Abfall der Solute excretion. Siehe Text und Abb. 2.

einen Wert von $7,8 \mu\text{mol/min.kg}$ stark ab, ($p < 0,001$).

Die GFR fällt hier um 51,0 %.

Tab. 3 zeigt, daß sich der Hämatokrit und der Proteingehalt des Plasmas unter Narkose nicht auffallend ändern. Dagegen fällt das Plasravolumen (Tab. 3) bei 6 Narkoseversuchen von 50 ml/kg KG auf 43 ml/kg in der 5. Stunde unter Narkose ($p < 0,02$). Dies entspricht einer Verminderung des Plasravolumens um 14 %. Am 1. Tag nach Narkose erreicht das Plasravolumen mit 46 ml/kg nicht ganz den Ausgangswert. Das zirkulierende Protein (Tab. 3) (Produkt aus Plasravolumen und Proteinkonzentration im Serum) fällt von der Vorperiode zur 5. Stunde der Narkose von 2,97 auf 2,52 g/kg KG ab, entsprechend 19,2 %. Der Abfall ist statistisch nicht zu sichern.

Die Mittelwerte der Blutgasbestimmungen unter Narkose sind folgende ($n = 13$): $p_{O_2} = 110,53 \text{ mm.Hg}$, ($s = 12,53$); $p_{O_2} = 7,45 \cdot 7$ ($p = 0,0458$); $p_{CO_2} = 30,47 \text{ mm.Hg}$, ($s = 3,11$); Standardbicarbonat = 21,93 meq/l ($s = 1,53$).

Die renopolaritäten zeigen im Vergleich zur Vorperiode während der Narkose keine auffällige Änderung.

Das Harnvolumen (Abb. 3 und Tab. 1) ist in der 3. - 4. Stunde der Methoxyflurannarkose gegenüber der Vorperiode deutlich erniedrigt, in der Nachperiode steigt es wieder an und am 1. Tag nach Narkose liegt das Harnvolumen signifikant höher als in der Vorperiode, wohl deshalb, weil die Tiere in der Nacht freien Zugang zum Wasser hatten.

Die Natrium - Ausscheidung ist in der 1. Stunde unter Narkose um mehr als das Doppelte gegenüber der Vorperiode erhöht ($p < 0,02$). In der 3. - 5. Stunde ist sie im Vergleich zur Vorperiode signifikant erniedrigt. In der Nachperiode und am 1. Tag nach Narkose erreicht sie wieder den Ausgangswert. Abb. 3 unten zeigt die Natrium - Ausscheidung während Halothannarkose. Auch hier ist die Natriumausscheidung der 1. Stunde gegenüber der Kontrollzeit mehr als verdoppelt. Die Werte der 2. - 5. Stunde sind nicht signifikant voneinander verschieden.

In Abb. 4 und Tab. 4 ist das Verhalten des Serumfluoridgehalts für die erste und zweite Methoxyflurannarkose getrennt dargestellt.

		Kontrolle	5. Stunde	1. Tag
Hämatokrit (%)	x	41	42	39
	s	6	7	6
	n	22	22	22
	p	-	-	-
Serum- proteingehalt (g%)	x	6,15	6,00	5,90
	s	0,55	0,50	0,45
	n	22	22	22
	p	-	-	-
Plasma- volumen (ml/kg KG)	x	49,85	42,95	45,85
	s	6,27	6,57	7,83
	n	8	7	5
	p	-	0,02	-
zirkulierendes Protein (g/kg KG)	x	2,97	2,52	2,60
	s	0,47	0,54	-
	n	8	7	5
	p	-	-	-

Tabelle 3.

Verhalten des Hämatokrits, des Serumproteingehalts, des Plasmavolumens und des zirkulierenden Plasmaproteins in der Kontrolle, der 5. Stunde unter Narkose und am 1. Tag nach Narkose.

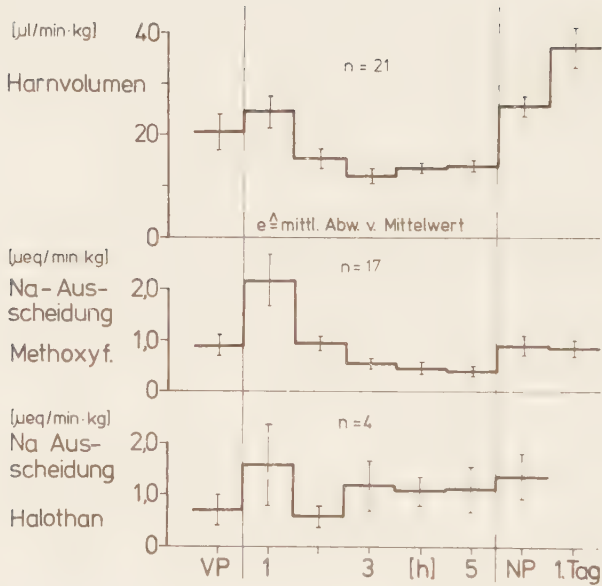


Abb. 3. Verhalten von Wasser- und Natriumausscheidung unter Methoxyflurannarkose und der Natriumausscheidung unter Halothannarkose.

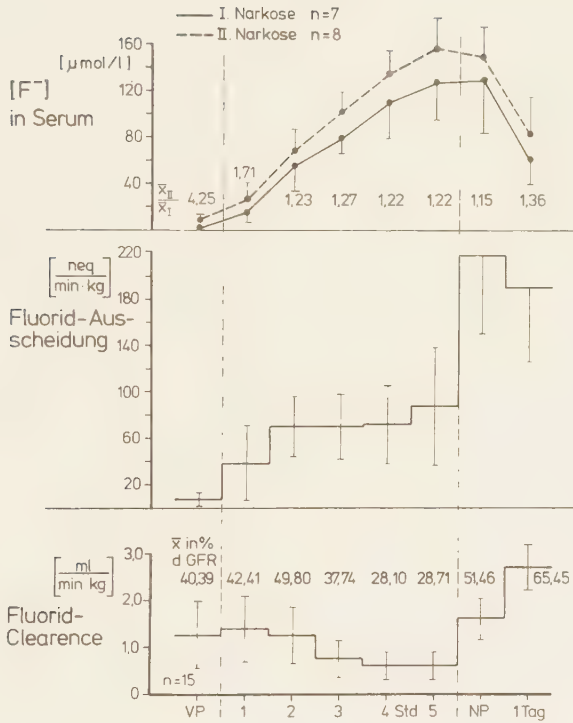


Abb. 4. Verhalten des Serumfluoridspiegels, der Fluoridausscheidung im Urin und der Fluoridclearance unter Methoxyflurannarkose.

		Kon- trolle	Narkose 1. - 5. Stunde					Nach- periode	1. T
			1.	2.	3.	4.	5.		
Serum- fluorid ($\mu\text{eq/l}$) 1. Narkose	x	2,07	15,10	55,14	79,86	110,86	128,14	130,43	61,
	s	0,52	7,68	21,03	12,62	32,83	32,92	46,14	20,
	n	7	7	7	7	7	7	7	7
	p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,00
Serum- fluorid ($\mu\text{eq/l}$) 2. Narkose	x	8,80	25,84	67,81	101,57	135,63	156,38	149,66	83,
	s	3,61	13,35	18,81	16,80	20,35	25,77	25,12	29,
	n	8	7	8	7	8	8	8	8
	p	-	0,01	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,00
Fluorid- exkretion (neq/min.kgKG)	x	6,87	37,82	69,86	79,16	71,91	88,05	217,98	190,
	s	5,90	32,09	25,81	28,72	34,77	50,82	68,77	64,
	n	15	15	15	15	15	15	15	15
	p	-	0,02	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,00
Fluorid- clearance (ml/min.kgKG)	x	1,24	1,37	1,25	0,74	0,59	0,59	1,59	2,
	s	0,66	0,69	0,56	0,41	0,30	0,32	0,45	0,
	n	15	15	15	15	15	15	15	15
	p	-	-	-	0,02	0,005	0,005	-	0,0

Tabelle 4

Verhalten von Serumfluorid (getrennt während 1. und 2.Narkose)
 Fluoridexkretion im Urin und Fluoridclearance während
 Methoxyflurannarkose.

Vor Beginn der ersten Narkose liegt der Serumfluoridspiegel bei $2 \mu\text{eq/l}$. Dieser Befund stimmt mit den für Menschen gefundenen Normalwerten gut überein (52). So haben auch wir bei 28 Patienten der chirurgischen Universitätsklinik München, vor Narkosebeginn einen Serumfluoridspiegel von $1,85 (\pm 0,73) \mu\text{eq/l}$ gefunden.

Der Fluoridspiegel steigt kontinuierlich bis zum Ende der Narkose an, bleibt in der Nachperiode etwa auf gleicher Höhe und fällt dann am 1. Tag nach Narkose wieder um mehr als die Hälfte ab.

Der Serumfluoridspiegel der 2. Narkose läuft der ersten parallel, jedoch sind alle Werte gegenüber denen der ersten Narkose höher. Allerdings sind nur die Werte der Vorperiode und der dritten Stunde unter Narkose signifikant von einander unterschieden. Die Fluoridexkretion (Abb. 4 und Tab. 4) im Urin steigt mit Narkosebeginn deutlich an, bleibt dann aber während der 2. - 5. Stunde der Narkose auf einem Plateau und erreicht ihren Maximalwert erst nach Absetzen des Narkotikums. In Abb. 4 unten und Tab. 4 ist die Fluoridclearance dargestellt. Sie verhält sich ähnlich wie die Kreatininclearance (GFR), fällt also unter Narkose ab, steigt jedoch nach Beendigung der Narkose und vor allem am 1. Tag nach Narkose stark an. Schon hier sei auf die für ein anorganisches Anion ungewöhnlich hohe Ausscheidungsrate ($C_P/\text{GFR} \times 100$) von 28 - 65 % des glomerulär filtrierte Fluorids hingewiesen. Wir fanden im Urin maximal 150-fach höhere Konzentrationen als im Serum (U/P_P - Werte von 150). Die maximal geressenen Fluoridkonzentrationen im Urin lagen bei $20.000 \mu\text{eq}$.

F. Kontrolle nach Narkose

In der Kontrolle nach Narkose ändert sich der Hämatokrit nicht auffallend. Er schwankt zwischen 41 und 43 %. Das Körpergewicht ändert sich nicht.

Wie bei den Narkosen (Abb. 4), so liegen auch in den Kontrolltagen nach Narkose die Serumfluoridspiegel (Abb. 5 und Tab. 5) nach der 2. Narkose über denen nach der ersten Narkose (Die Unterschiede sind nicht signifikant). Der Serumfluoridspiegel ist aber beim 1. und nur bis zum 3. postnarkotischen Tag nennenswert auf Werte über $50 \mu\text{eq/l}$ erhöht.

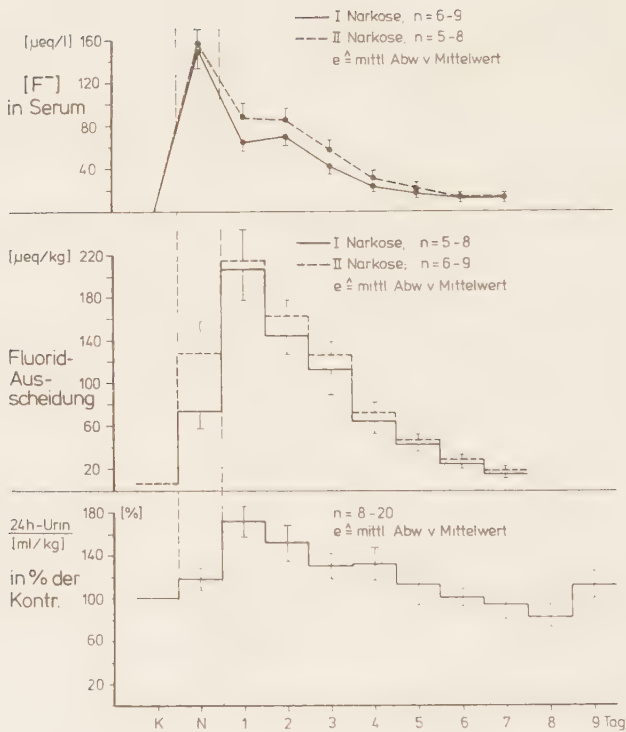


Abb. 5. Verhalten von Serumfluoridspiegel, 24stündiger Fluorid-ausscheidung im Urin und 24stündiger Urinausscheidung im Anschluß an Methoxyflurannarkose.

Tage nach Narkose
(Durchschnitt der maximal gemessenen Werte)

		Kon- trolle	Narkose tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Serum- fluorid nach Narkose ($\mu\text{eq/l}$)	x	2,96	149,57	65,88	70,06	41,78	22,84	16,43	12,32	11,20	7,30
	s	1,04	43,73	21,88	24,07	18,10	11,37	7,64	5,41	7,33	-
	n	8	7	8	9	9	8	8	9	6	4
	p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,02	-
Serum- fluorid nach Narkose ($\mu\text{eq/l}$)	x	8,80	156,38	87,50	85,88	57,56	31,64	21,63	13,82	13,00	9,70
	s	3,61	35,93	33,13	30,33	23,65	14,67	10,55	7,00	-	-
	n	8	8	8	8	8	7	7	5	4	4
	p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005	0,005	-	-	-
24h- fluorid- exkretion nach Narkose ($\mu\text{eq/kgKG}$)	x	5,26	74,31	206,69	143,61	112,51	63,94	41,16	23,66	13,84	10,59
	s	2,14	40,41	78,38	43,78	36,63	27,90	12,70	4,96	5,05	-
	n	7	7	8	8	8	8	8	8	7	5
	p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005	-
24h- fluorid- exkretion nach Narkose ($\mu\text{eq/kgKG}$)	x	17,26	127,80	213,39	162,0	126,42	72,86	45,34	27,57	18,12	-
	s	8,26	90,07	83,08	49,07	37,08	21,10	14,18	8,61	8,62	-
	n	8	9	9	9	9	9	8	7	6	-
	p	-	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,05	-	-

Tabelle 5.

Verhalten von Serumfluorid und 24h- Fluoridexkretion im Urin
nach erster und zweiter Methoxyflurannarkose.

Die 24 - stündige fluridausscheidung (Abb. 5 und Tab. 5) entspricht den gefundenen Literaturwerten. Allerdings erreicht sie ihr Maximum am ersten postnarkotischen Tag, offenbar zusammen mit dem Gipfel der Harnausscheidung und der hohen GFR.

Am 3. Tag nach Narkose steigt die fluridausscheidung ebenfalls am 3. Tag der Narkose an über den Kontrollwert erhöht und kehrt gegen Ende der Nachkontrolle wieder zum Ausgangswert zurück.

Abb. 5 und Tab. 5 oben zeigen die 24stündige fluridausscheidung. Sie geht zum Teil deutlich über den Ausgangswert der Kontrolle vor Narkose hinaus, unterliegt aber sehr starken Schwankungen, wobei nur die Werte am Narkosetag und am 1. Tag nach Narkose signifikant gegenüber dem Kontrollwert erhöht sind.

Im Mittel liegen die Werte am Tag der Narkose und an den darauffolgenden Tagen um 0,22 mg/kg über der Kontrollwert vor Narkose.

Bei konstanter NaCl-Zufuhr würde das bei einem 20 kg Tier eine Mehrausscheidung von 4,4 mg pro Tag bedeuten. Die 24stündige

Harnstoffausscheidung (Tab. 6 und Abb. 6) steigt ebenfalls am Narkosetag an und liegt an den darauffolgenden Tagen um durchschnittlich 0,25 g/kg über dem Ausgangswert. Bei einem 20 kg Tier bedeutet das eine Harnstoffmehrausscheidung von 5 g pro Tag. Die Perurinharnstoffwerte (Tab. 6) schwanken unwesentlich um den Kontrollwert vor Narkose von 36 mg%.

Obwohl wir das Glomerulufiltrat in der Beobachtungszeit nach Narkose nicht geressen haben, darf man auf Grund dieser Befunde annehmen, daß auch diese Größe nach Narkose nicht nennenswert verändert war. So zeigte auch die renale Durchblutung in den Tagen nach Narkose keine signifikante Veränderung gegenüber der Kontrolle vor Narkose.

Die 24stündige osipolare Exkretion (Abb. 6 und Tab. 6) ist am Narkosetag und den 4 darauffolgenden Tagen gegenüber dem Kontrollwert vor Narkose erhöht.

Die in Abb. 7 oben dargestellten max. 1/2 osmol - Werte nach 24stündiger Entzug von Futter und Wasser zeigen am 3. Tag nach Narkose eine signifikante Einschränkung der Konzentrierleistungen der Niere um etwa 20 % ($p < 0,005$) gegenüber der Kontrolle vor Narkose und selbst am 7. Tag nach Narkose ist die Konzentrierleistung immer noch schlechter als am Kontrolltier. Dieser Befund ist umso bemerkenswerter, als die max. 1/2 osmol

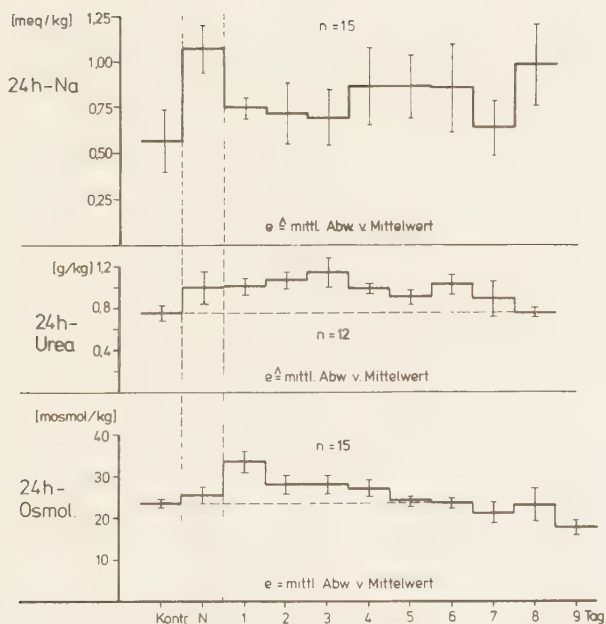


Abb. 6. Verhalten von 24stündiger Natriumausscheidung, 24stündiger Harnstoffausscheidung und 24stündiger Ausscheidung osmotisch wirksamer Substanzen im Urin im Anschluß an Methoxyflurannarkose.

		Tage nach Narkose								
		Kon- trolle	Narkose tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
24h- Urin	x	36,11	31,48	47,45	43,41	42,67	41,51	39,31	41,41	39,01
	s	13,76	12,20	20,25	21,70	25,85	18,87	20,54	19,10	20,27
(ml/kgKG)	n	20	19	20	20	20	20	19	20	20
	p	-	-	0,01	-	0,05	-	-	-	-
24h- Natrium- exkretion	x	0,57	1,09	0,73	0,59	0,69	0,80	0,81	0,83	0,74
	s	0,17	0,64	0,20	0,35	0,56	0,58	0,51	0,84	0,44
(meq/kgKG)	n	15	15	14	15	15	15	14	13	13
	p	-	0,01	0,05	-	-	-	-	-	-
24h- Exkretion osmotisch wirksamer Substanzen	x	23,57	25,61	33,31	27,80	27,78	26,66	23,99	23,31	20,41
	s	2,57	7,28	9,91	7,51	7,59	6,74	3,61	3,61	2,07
(mosmol/kgKG)	n	15	15	15	15	15	15	14	12	8
	p	-	-	0,005	0,05	-	-	-	-	-
Serum- harnstoff (mg%)	x	36,32	31,96	38,07	35,61	37,57	39,58	35,75	30,35	29,17
	s	12,51	12,47	19,05	11,94	18,33	15,32	15,27	16,32	12,07
	n	10	14	12	11	13	12	12	11	10
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24h- Harnstoff- exkretion	x	0,90	1,00	1,01	1,0	1,14	0,9	0,91	1,07	0,9
	s	0,12	0,41	0,21	0,28	0,47	0,14	0,22	0,16	0,45
(g/kgKG)	n	15	11	11	11	12	11	11	11	7
	p	-	-	0,01	0,01	0,02	0,005	-	0,05	-
T R B F (ml/g Niere)	x	4,05	3,93	4,57	4,34	4,14	4,39	4,54	3,98	-
	s	1,65	1,30	1,26	1,33	1,59	1,39	1,67	1,33	-
	n	7	9	10	8	7	8	6	5	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 6.

Verhalten von 24h- Urin, 24h- Natriumexkretion, 24h- Exkretion osmotisch wirksamer Substanzen, Serumharnstoff, 24h- Harnstoff- exkretion im Urin und Nierendurchblutung nach Methoxyflurannarkose

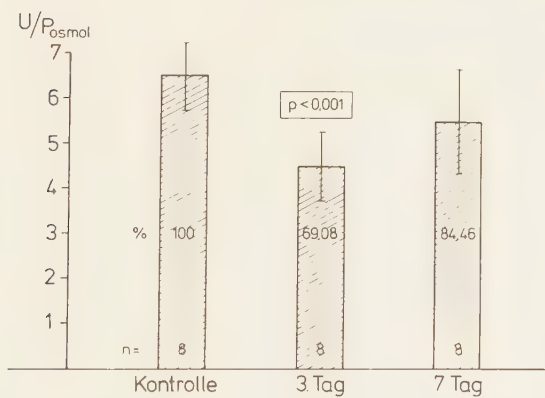
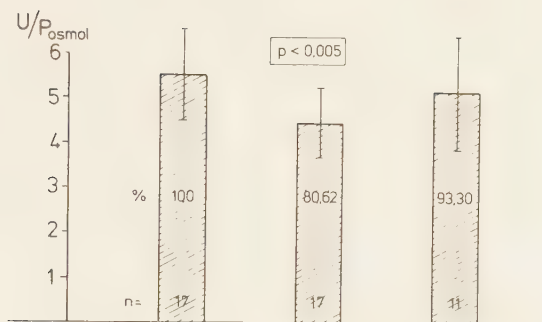


Abb. 7. Verhalten der maximalen U/P_{osmol} -Werte nach 24stündigem Wasser- und Nahrungsentzug nach Methoxyflurannarkose.

Halothan nach Narkose.

		Kon-	Narkose 1. - 5. Stunde					Nach-
		trolle	1.	2.	3.	4.	5.	period
Serum- fluorid ($\mu\text{eq/l}$)	x	3,49	2,78	3,66	4,59	4,50	4,23	3,14
	s	1,24	0,73	1,57	1,81	1,71	1,46	0,85
	n	5	4	5	5	5	5	4
	p	-	-	-	-	-	-	-
Fluorid- exkretion (neq/min.kgKG)	x	3,72	3,46	2,70	3,37	2,99	3,16	5,5
	s	2,79	2,64	1,96	2,67	2,17	2,35	4,25
	n	5	5	5	5	5	5	5
	p	-	-	-	-	-	-	-

Halothan nach Narkose.

		Kon-	Narkose	Tage nach Narkose				
		trolle	tag	1.	2.	3.	4.	5.
Serum- fluorid ($\mu\text{eq/l}$)	x	2,96	4,74	4,69	3,96	2,88	-	-
	s	1,04	1,75	1,30	1,75	1,92	-	-
	n	8	5	5	4	4	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
Fluorid- exkretion (neq/min.kgKG)	x	5,26	7,88	12,87	7,24	6,52	5,75	4,25
	s	2,14	4,22	4,35	3,58	3,84	2,20	1,30
	n	7	5	4	4	4	4	4
	p	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 7.

Verhalten des Serumfluoridspiegels und der Fluoridexkretion
im Urin unter Halothannarkose und nach Halothannarkose.

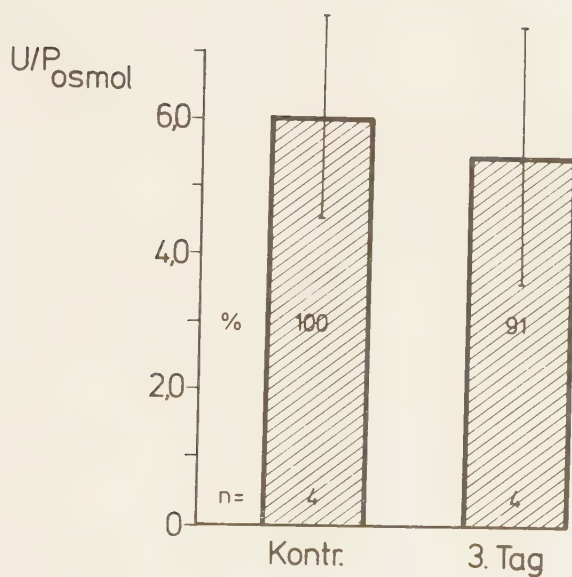


Abb. 8. Verhalten des maximalen U/P_{osmol} - Wertes nach 24stündigem Wasser- und Nahrungsentzug am dritten Tag nach Halothan-narkose.

Werte, die in der Kontrolle vor Narkose zufällig gefunden wurden, nicht aus einem 24-stündigem Durstversuch stammen.

Wenn wir dagegen Tiere untersuchen, deren Kontroll-U/P-osmol-Werte über 6,0 lagen (Abb. 7 unten), was einer annähernd maximalen Konzentrationsleistung des Hundes entspricht, so war die Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit noch gravierender. Sie lag am 3. Tag bei 31 % ($p < 0.001$) und am 7. Tag noch bei 16 % der Ausgangs U/P-osmol-Werte.

C. Halothankontrollnarkosen

Die Serumfluoridspiegel und die Fluoridausscheidung im Urin während der Halothankontrollnarkosen ergeben wir aus Tab. 7. Dabei betragen sowohl die Serumspiegel als auch die Fluoridausscheidungen nur einen Bruchteil der unter den Methoxyflurannarkosen gefundenen Vergleichswerte. Schon am dritten Tag nach Narkose sind beide Parameter wieder auf ihren Ausgangswert vor Narkosebeginn zurückgekehrt. (Tab. 7)

Die Natrium-Ausscheidung wurde schon unter A. Narkosen besprochen. (Abb. 3)

Das Ergebnis der Durstversuche am 3. Tag nach Halothannarkose zeigt Abb. 8. Die gemittelten U/P-Werte liegen um 9 % niedriger als die Kontrollwerte vor Narkose. Zwischen den beiden Werten besteht kein signifikanter Unterschied, d. h., ein eingeschränktes Konzentrationsvermögen wie nach den Methoxyflurannarkosen ist nach Halothan nicht zu Tage getreten.

II. FLUORIDVERFÜTTERUNG

A. Initiale Belastung

Die Ergebnisse der initialen Natriumfluoridbelastung zeigen die Abb. 9 und 10. Schon innerhalb der ersten Stunde der Infusion steigt der Serumfluoridspiegel (Abb. 9) auf über 300 $\mu\text{eq/l}$ an und erreicht gegen Ende des Experiments einen Wert von etwa 410 $\mu\text{eq/l}$. In der Kontrolle beträgt der Fluoridspiegel 4,3 $\mu\text{eq/l}$. Die Fluoridausscheidung im Urin nimmt von einem Kontrollwert, der annähernd Null ist (4,8 neq/min.kg) auf im Mittel etwa

1450 neq/min in der 5. Stunde zu.

Bemerkenswert erscheint die Fluoridbilanz (Fluoridzufuhr minus renale Exkretion). Die Verhältnisse zeigt Abb. 9 unten. Die kumulative Fluoridgabe (gestrichelte Linie) entspricht der zu dem jeweiligen Zeitpunkt insgesamt infundierten Fluoridmenge. (Infusionsrate multipliziert mit der Infusionsdauer). Die durchgezogene Linie begrenzt die zur Zeit X insgesamt retinierte Fluoridmenge (vertikal schraffierte Fläche). In ihr enthalten ist das extrazelluläre Fluorid (schräg schraffierte Fläche). Die horizontal schraffierte Fläche ist die zur Zeit X insgesamt renal eliminierte Fluoridmenge. Bei einer durchschnittlichen Infusionsrate von $2,6 \mu\text{eq}/\text{min} \cdot \text{kg}$ Fluorid scheiden die Tiere bis zum Ende der 5-stündigen Infusion nur etwa 35 % der infundierten Menge über die Niere aus. Der Rest, also 65 % wird retiniert. Kalkuliert man den physiologischen Extrazellulär-raum der Tiere mit 20 % des Körpergewichts und multipliziert diesen Flüssigkeitsraum mit dem jeweils gemessenen Serumfluoridspiegel, so erhält man die im Extrazellulärraum verbliebene Fluoridmenge, das extrazelluläre Fluorid, es beträgt am Versuchs-ende 11 % des insgesamt infundierten Fluorids.

Nach 5-stündiger Versuchsdauer werden den Tieren etwa $770 \mu\text{eq}/\text{kg}$ infundiert. Davon scheiden sie etwa $272 \mu\text{eq}/\text{kg}$ über die Nieren aus und das extrazelluläre Fluorid beläuft sich etwa auf $83 \mu\text{eq}/\text{kg}$. Daraus folgt, daß die Tiere in dieser Zeit $415 \mu\text{eq}/\text{kg}$, entsprechend 54 % der insgesamt infundierten Fluoridmenge, in einem dem Fluorid zugängigen Kompartiment außerhalb des physiologischen Extrazellulär- raumes gespeichert haben.

Das Glomerulumfiltrat (Abb. 10) bleibt im Vergleich zur Kontrolle in den ersten 3 Stunden konstant bei etwa $2,9 \text{ ml}/\text{min} \cdot \text{kg}$ und steigt in den letzten beiden Stunden geringfügig auf über $3,0 \text{ ml}/\text{min} \cdot \text{kg}$ an. Ihr parallel verläuft die Fluoridclearance. Die renale Exkretionsrate des Fluorids (C_F/GFR) liegt mit Werten zwischen 41 - 71 % wieder erstaunlich hoch. Die U/p_F -Werte liegen in der Kontrolle bei 123 ($s = 26$); der Spitzenwert beträgt 143. Während der Infusion errechnen sich die durchschnittlichen U/p_F -Werte zu : 53 - 69 - 96 - 105 - 95). Die Ergebnisse aller Fluoridclearancebestimmungen sind in Abb. 11 zu sehen. In ihr sind die Messungen der Methoxyflurannarkosen, der initialen Belastung, der Verdünnungs-

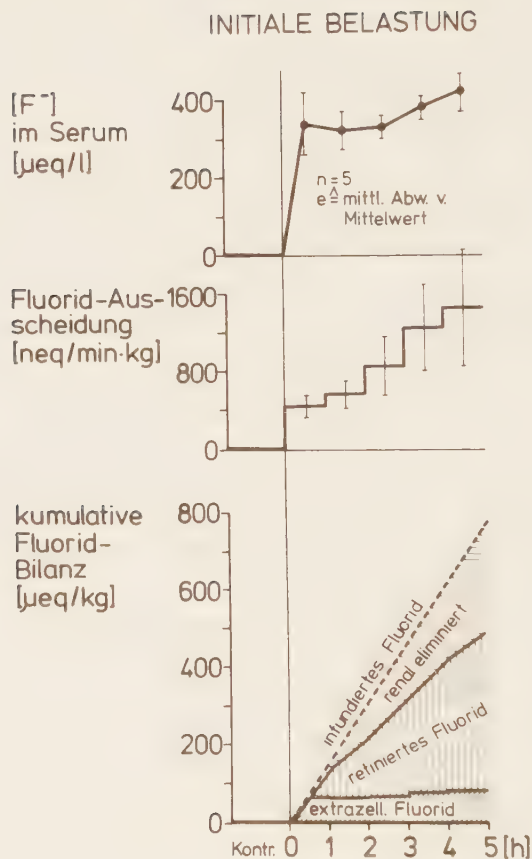


Abb. 9. Verhalten des Serumfluoridspiegels, der Fluoridausscheidung im Urin und der Fluoridbilanz während der initialen Fluoridbelastung. Zur kumulativen Fluoridbilanz siehe Text.

INITIALE BELASTUNG

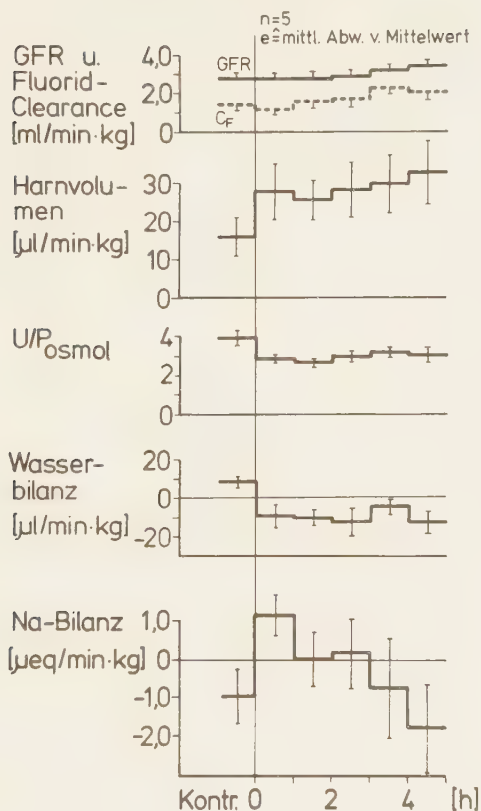


Abb. 10. Verhalten von Glomerulumfiltrat und Fluoridclearance, Harnvolumen, U/P_{osmol}-Wert, Wasserbilanz und Natriumbilanz während der initialen Fluoridbelastung. Zur Wasser- und Natriumbilanz siehe Text.

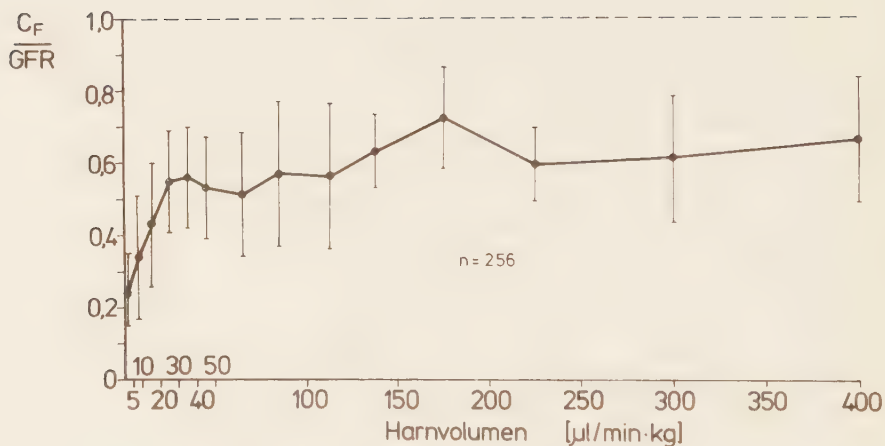


Abb. 11. Verhalten der tubulären Exkretionsrate des Fluorid (Quotient aus Fluoridclearance und Kreatininclearance) in Abhängigkeit vom Harnvolumen pro Zeiteinheit. Der Anstieg der Kurve im Bereich von 5 - 30 ul/min.kg KG ist statistisch signifikant. Der Abbildung liegen 256 Einzelmessungen zugrunde.

versuche und mehrstündiger Methoxyflurannarkosen unter hohen Kochsalzinfusionen zusammengefaßt. Dabei zeigt sich, daß die tubuläre Exkretionsrate des Fluorids (C_F/GFR) in Abhängigkeit vom Harnvolumen in einem Bereich von 2 - 30 $\mu\text{l}/\text{min.kg}$ von 15 % auf über 60 % ansteigt, (die Unterschiede der einzelnen Urininterwalle von 2 - 30 $\mu\text{l}/\text{min.kg}$ sind signifikant) dann aber ein Plateau erreicht und selbst bei höchsten Diuresen von 450 $\mu\text{l}/\text{min.kg}$ um einen Mittelwert von 60 - 70 % schwankt. Daraus ist ersichtlich, daß bei Harnflüssen von über 30 $\mu\text{l}/\text{min.kg}$ immer ein konstanter Prozentsatz (30 - 40 %) des filtrierte Fluorids resorbiert wird.

Wie Abb. 10 weiter zeigt, steigt das Harnvolumen in der ersten Stunde auf etwa das Doppelte des Kontrollwertes an und bleibt während des Versuchs auf dieser Höhe.

Der U/p-osmol-Wert sinkt von 4.01 unter Kontrolle auf durchschnittlich 2.98 unter Fluoridinfusion. Das entspricht einem Abfall von 26 %. Die Wasserbilanz, die sich aus der während des Versuchs applizierten Flüssigkeitsmenge minus der ausgeschiedenen Harnmenge errechnet, ist in der Kontrollperiode positiv. Die Tiere behalten durchschnittlich etwa 10 $\mu\text{l}/\text{min.kg}$ Wasser zurück, dieser Wert entspricht nach unseren Erfahrungen den extrarenalen Flüssigkeitsverlusten (perspiratio insensibilis).

Unter der Fluoridinfusion jedoch gehen sie, obwohl sie vor Versuchsbeginn 24 Stunden ohne Futter und Wasser geblieben sind, ein Wasserdefizit ein: Die Wasserbilanz ist negativ (durchschnittlich etwa -10 $\mu\text{l}/\text{min.kg}$). Insgesamt betrug aber das Wasserdefizit im Vergleich zur Kontrolle 20 $\mu\text{l}/\text{min.kg}$.

Abb. 10 unten zeigt die Natriumbilanz (Natriumeinfuhr minus renaler Natriumexkretion). Sie fällt während der Fluoridinfusion annähernd linear ab. In der ersten Stunde ist sie positiv. Die Tiere behalten etwa 1.0 $\mu\text{eq}/\text{min.kg}$ Natrium zurück. In der 2. und 3. Stunde ist die Bilanz ausgeglichen und in der 4. und 5. Stunde deutlich negativ (- 0.75 bzw. - 1.75 $\mu\text{eq}/\text{min.kg}$). Die Tiere scheiden also nach 3-stündiger Infusionsdauer mehr Natrium über die Niere aus als ihnen appliziert worden ist.

In einem nicht reproduzierten Wachversuch (Abb. 12) gelang es uns, durch eine zunächst 1 1/2 stündige Infusion von 250 $\mu\text{eq}/\text{min}$ und eine sich daran anschließende 3-stündige Infusion von 125 $\mu\text{eq}/\text{min}$

Fluorid den Serumfluoridspiegel des Versuchstieres über 4 Stunden hinweg zwischen 800 - 1100 $\mu\text{eq}/\text{l}$ zu halten. Während des

6.6.1973
23,2 kg

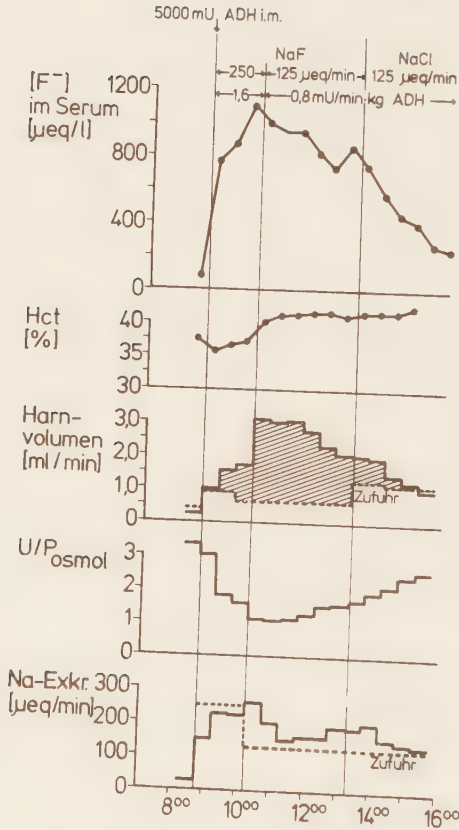


Abb. 17. Verhalten von Serumfluorid, Hämokrit, Harnvolumen, U/P_{osmol}-Wert und Natriumexkretion im Urin während eines Einzelversuches, in dem zu einer hohen $4\frac{1}{2}$ stündigen Natriumfluoridinfusion zusätzlich noch ADH infundiert wurde. Die gestrichelte Linie in der Abbildung des Harnvolumens gibt die gesamte Flüssigkeitszufuhr wieder. Die schraffierte Fläche entspricht dem vom Tier verlorenen Wasserverlust während des Versuchs. Die gestrichelte Linie in der Abbildung der Natriumexkretion entspricht der infundierten Natriummenge.

Versuchs applizierten wir dem Tier 1 1/2 Stunden lang 1.6 mU/min.kg ADH und die restliche Zeit 0.8 mU/min.kg ADH, um eine maximale antidiuretische Situation zu simulieren.

Das ausgeschiedene Harnvolumen übertrifft unter den hohen Fluoridspiegeln bei weitem die durch die Infusionen zugeführte Flüssigkeitsmenge, so daß das Tier ein Wasserdefizit von insgesamt 517 ml in 6 1/2 Stunden eingeht, entsprechend 57,14 µl/min.kg. Mit dem Abfall des Serumfluoridspiegels nimmt die Harnkonzentrierung wieder zu. Der U/p-osmol-Wert fällt von 3.27 auf 1.03 unmittelbar dem maximalen Serumfluoridwert von 1100 µeq/l folgend.

In der ersten Phase der Fluoridinfusion liegt die Natriumexkretion der Nieren noch unter der durch die Infusion zugeführten Natriummenge, danach geht jedoch die Natriumausscheidung deutlich über die Zufuhr hinaus. Die Mehrausscheidung an Natrium beträgt in 7 Stunden 32 meq oder 3,28 µeq/min.kg.

Der Hämatokrit steigt von anfänglich 37.5 % auf 42.5 % gegen Ende des Versuchs. Aus dieser Zunahme des Hämatokrits läßt sich auf eine Verminderung des Plasmavolumens von etwa 250 ml schließen (75).

B. 24-stündige Belastungen

Die Abb. 13 und 14 und die Tabelle 8 zeigen die Ergebnisse der 24-stündigen Fluoridbelastungen. Wir haben alle täglich erhobenen Werte der fünf Versuchstiere aus der Kontrolle vor Fluoridbelastung zusammengefaßt und daraus den Mittelwert und die Standardabweichung gebildet. Wir verfahren ebenso mit den Werten aus der Beobachtungsphase nach Absetzen des Fluorids. Die Werte aller Versuchstiere unter Fluoridbelastung haben wir in drei Abschnitte untergliedert (1., 2., 3. Drittel unter Fluoridbelastung), so daß etwa gleich große Zahlengruppen entstanden sind, aus denen wir ebenfalls Mittelwert und Standardabweichung errechneten.

Eine einheitliche Darstellung des Plasmafluoridspiegels über die gesamte Versuchsdauer ist nicht möglich, da er, in Abhängigkeit von der Fluoridaufnahme im Futter und Wasser starken Schwankungen unterworfen ist. Wir bestimmten jeden Morgen, bevor die Tiere Fluorid im Futter oder Trinkwasser zu sich nahmen, den Serumfluoridspiegel ("Nüchternwert"). - Siehe Tabelle 8 -.

		unter Natriumfluorid				Nach-
		Kontrolle	1. Drittel	2. Drittel	3. Drittel	kontrollierte
Serumfluorid (meq/l)	x	5,23	103,58	194,88	160,64	75,07
	s	3,01	89,25	116,75	95,20	44,93
	n	24	21	25	29	64
	p	-	0,001	0,001	0,001	0,001
Hämatokrit (%)	x	43,39	42,35	39,71	34,96	34,38
	s	3,28	2,85	6,19	5,54	5,92
	n	47	27	27	25	60
	p	-	-	0,01	0,001	0,001
Körpergewicht (kg)	x	23,56	23,20	22,13	21,32	21,59
	s	3,11	3,35	3,80	3,46	3,63
	n	5	5	5	5	5
	p	-	-	-	-	-
24stündiges Urinvolumen (ml/kg KG)	x	24,50	56,96	73,19	78,77	39,10
	s	15,59	30,38	26,36	23,51	34,35
	n	45	26	29	29	67
	p	-	0,001	0,001	0,001	0,01
U/p _{osmol} -Wert über 24h gemittelt)	x	3,39	1,93	1,50	1,26	2,87
	s	1,34	0,80	0,53	0,33	1,57
	n	46	26	29	30	66
	p	-	0,001	0,001	0,001	-
Serumharnstoff (mg%)	x	40,02	35,05	45,47	52,13	33,99
	s	12,02	9,51	12,53	44,61	14,56
	n	23	20	26	28	47
	p	-	-	-	-	0,02
24stündige Harnstoff- exkretion im Urin (g/kgKG)	x	0,89	0,93	1,02	0,89	0,75
	s	0,28	0,26	0,35	0,28	0,35
	n	32	25	28	28	47
	p	-	-	-	-	-
GFR (ml/min.kgKG)	x	2,97	2,89	2,97	3,18	2,96
	s	0,74	0,66	0,40	0,79	0,61
	n	12	26	34	51	37
	p	-	-	-	-	-
Fluoridbilanz (Zufuhr minus re- nale Ausfuhr) (meq/kgKG)	x	-	+0,91	+0,90	+0,72	-
	s	-	0,40	0,44	0,46	-
	n	-	27	27	28	-
	p	-	-	-	-	-
Natriumbilanz (Zufuhr minus renale Ausfuhr) (meq/kgKG)	x	+1,11	+1,11	+0,14	-0,29	+1,07
	s	0,58	1,32	1,92	1,52	0,85
	n	43	27	29	29	66
	p	-	-	0,001	0,001	-
24stündige Aus- scheidung osmo- tisch wirksamer Substanzen im Urin (mosmo/kgKG)	x	22,44	27,12	29,04	28,78	22,05
	s	6,91	6,12	5,31	5,79	8,91
	n	44	26	29	29	66
	p	-	0,005	0,001	0,001	-

Tabelle 8.

Vergleichen der Parameter unter Natriumfluoridverfütterung gemessenen Parameter und Bilanzen. Die abgeleiteten Ergebnisse sind Durchschnittswerte der fünf erzielten Einzelmessungen aller fünf Versuchstiere. Die Messungen unter Fluoridverfütterung wurden in drei gleichgroße Teile aufgeteilt.

Man darf annehmen, daß die gemessenen Serumfluoridspiegel Minimalwerte darstellen, und die Mittelwerte über 24 Stunden durchschnittlich wohl in dem angestrebten Bereich zwischen 200 - 300 $\mu\text{eq/l}$ liegen. Serumfluoridspiegel, die kurz nach oraler Fluoridaufnahme gemessen worden sind, liegen bei 800 - 900 $\mu\text{eq/l}$.

Der Hämatokrit (Abb. 13) (Kontrollwert 43,4 %) fällt unter Fluoridgabe ab, so daß er im 2. Drittel (39,7 %) und im 3. Drittel (34,9 %) der Verfütterungszeit signifikant gegenüber der Kontrolle erniedrigt ist ($p < 0.01$; $p < 0.001$). Nach Absetzen des Fluorid sinkt er noch weiter ab. (34 %; $p < 0.001$) In der Regel brauchten die Tiere mehr als 14 Tage, um sich von dem anämischen Zustand zu erholen.

Das Körpergewicht zeigt auch eine abfallende Tendenz. Im Vergleich zum Kontrollgewicht (23,56 kg) büßen die Tiere durchschnittlich 2,24 kg gegen Ende der Fluoridbelastung ein. Daraus folgt ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von etwa 130 g pro Tag. In der Beobachtungsphase nach Absetzen des Fluorid sehen wir keinen wesentlichen Anstieg des Körpergewichts (21,59 kg). Das 24-stündige Harnvolumen steigt unter der Fluoridgabe beträchtlich an. Gegenüber dem Kontrollwert von 24,50 ml/kg erhöht es sich im letzten Drittel auf durchschnittlich 78.77 ml/kg ($p < 0.001$). Das ist das 3.10 fache des Ausgangswertes.

Der über 24 Stunden gemittelte U/p osmol-Wert fällt umgekehrt proportional zum Harnvolumen unter der Fluoridgabe ab. Ausgehend von 3,39 in der Kontrolle beträgt der mittlere U/p osmol-Wert im letzten Drittel 1,26 ($p < 0.001$). Das sind nur noch 37 % des Kontrollwertes (Abb. 13 unten).

Der Serumharnstoffspiegel (Abb. 14 oben) läßt keine signifikanten Änderungen während der gesamten Versuchsdauer erkennen. Er schwankt um den Ausgangswert von 40 mg %.

Die 24-stündige Harnstoffexkretion beträgt in der Kontrolle 0.89 gr/kg. Unter Fluoridgabe steigt die Ausscheidung auf 1.02 gr/kg an, kehrt aber im letzten Drittel wieder auf den Ausgangswert zurück und fällt nach Absetzen des Fluorid auf 0.75 gr/kg ab. Obwohl 4 von 5 Tieren zu jedem Zeitpunkt der Fluoridverfütterung mehr Harnstoff ausscheiden als in der Kontrollphase, so ist doch der Anstieg der Exkretion statistisch nicht zu sichern.

FLUORIDVERFÜTERUNG

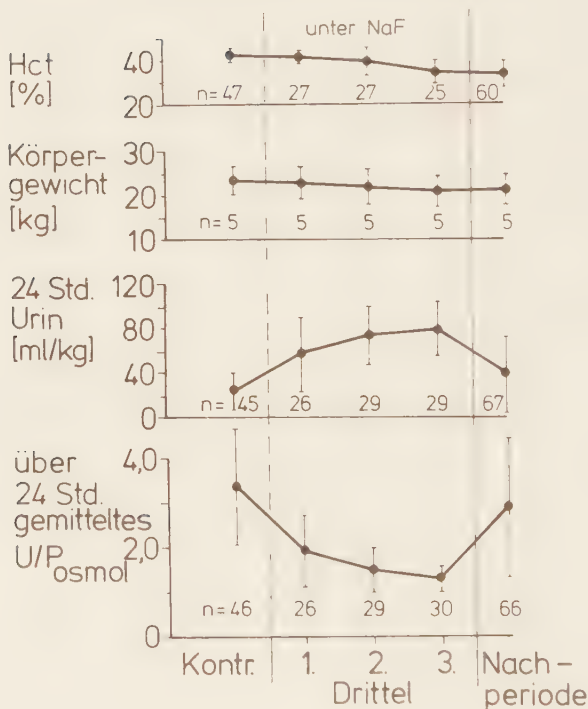


Abb. 13. Verhalten von Hämatokrit, Körpergewicht, 24stündigem Urinvolumen und dem über 24 Stunden gemittelten U/p_{osmol}-Wert während der Natriumfluoridverfütterung. Die abgebildeten Ergebnisse sind Durchschnittswerte der täglich erhobenen Einzelmessungen von fünf Versuchstieren. Die Messungen unter Natriumfluoridverfütterung wurden in drei gleichgroße Teile aufgegliedert. Näheres siehe Text.

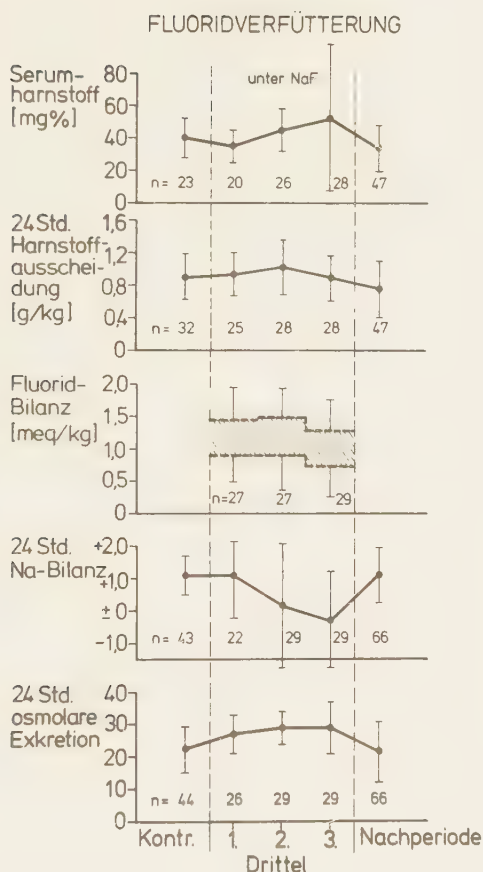


Abb. 14. Verhalten von Serumharnstoff, 24stündiger Harnstoffausscheidung im Urin, Fluoridbilanz, Natriumbilanz und 24stündiger Ausscheidung osmotisch wirksamer Substanzen im Urin. Die abgebildeten Ergebnisse sind Durchschnittswerte der täglich erhobenen Einzelmessungen von fünf Versuchstieren. Die Messungen unter Natriumfluoridverfütterung wurden in drei gleichgroße Teile aufgegliedert. In der Abbildung der Fluoridbilanz sind oben Fluoridzufuhr und unten renale Fluoridausscheidung dargestellt. Die schraffierte Fläche entspricht der retinierten Fluoridmenge (positive Bilanz). Die Natriumbilanz errechnete sich aus Natriumzufuhr minus renaler Natriumausscheidung. Näheres siehe Text.

Das Glomerulumfiltrat (Tab. 8) änderte sich unter der Fluoridgabe nicht wesentlich. Dieser Befund bestätigt damit auch die relative Konstanz des Serumharnstoffspiegels.

Die Fluoridbilanz (Fluoridzufuhr minus Fluoridausscheidung) ist während der gesamten Belastungsdauer positiv. Bei einer durchschnittlichen Geamtzufuhr von 540 meq Fluorid scheiden die Tiere 207 meq entsprechend 38 % über die Nieren aus. In den Faeces werden etwa 50 meq oder 9 % ausgeschieden ($n = 10$). Somit haben die Tiere unter Belastung 53 % der zugeführten Fluoridmenge retiniert, das wären durchschnittlich etwa 283 meq pro Tier. Das extrazelluläre Fluorid (siehe unter init. Belastung) betrüge davon nur etwa 1,32 meq, also weniger als 1 %, wenn man einen durchschnittlichen Plasmafluoridspiegel von 300 meq/l annimmt. Nach Absetzen des Fluorid scheiden die Tiere inn erhalb von 13 Tagen nur 4.69 % des retinierten Fluorids über die Niere aus. Das entspricht einer Halbwertszeit der renalen Exkretion von Fluorid von 124 Tagen.

Bei der Berechnung der 24 stündigen Natriumbilanzen (Orale Natrium-Aufnahme minus renale Natrium-Exkretion) ergibt sich in der Kontrolle vor Fluoridbelastung täglich ein positiver Wert von 1.11 meq/kg. Im ersten Drittel der Fluoridbelastung bleibt dieser Wert konstant. Im zweiten Drittel geht er auf 0.14 meq/kg ($p < 0.001$) zurück und im dritten Drittel erhalten wir sogar einen negativen Wert von - 0.29 meq/kg ($p < 0.001$). Nach Absetzen des Fluorid, in der Erholungsphase, erreicht die Natriumbilanz mit 1.07 meq/kg wieder annähernd ihren Ausgangswert. Aus dem Gesagten folgt, daß die Tiere im zweiten und dritten Drittel unter Fluoridbelastung im Vergleich zur Kontrolle ein Natriumdefizit eingehen. Insgesamt büßen sie durchschnittlich 0.8 meq/kg täglich ein, das entspricht etwa 300 meq Natrium pro Fluoridbelastung und Tier.

Die 24-stündige Ausscheidung aller osmotisch wirksamen Substanzen (osmolare Exkretion) ist bei allen Tieren während der Fluoridbelastung erhöht. Abb. 14 unten). Ausgehend von 22.44 mosmol/kg in der Kontrolle, steigt die osmolare Exkretion auf 27.12 - 29.04 und 28.78 mosmol/kg an ($p < 0.005, < 0.001, < 0.001$); nach Absetzen des Fluorid geht sie wieder annähernd auf den Kontrollwert zurück (22.05 mosmol/kg).

Unter Fluoridbelastung scheiden die Tiere vermehrt Natrium (0.84 mosmol/kg d), Harnstoff (2.37 mosmol/kg d) und Fluorid (0.54 mosmol/kg d) aus. Subtrahiert man jedoch die Summe der Mehrausscheidungen dieser drei Substanzen (4.30 mosmol/kg d; die zum elektrostatischen Ausgleich notwendigen Kationen bzw. Anionen wurden dabei kalkuliert) von der gefundenen Mehrausscheidung aller osmotisch wirksamen Teilchen (6.12 mosmol/kg d), so bleibt ein Rest von 1.83 mosmol/kg d; das entspricht 30 % der gesamten Mehrausscheidung. Somit darf man annehmen, daß neben Natrium, Harnstoff und Fluorid auch noch andere harnpflichtige Substanzen unter Fluoridbelastung vermehrt ausgeschieden werden.

Der Serumnatriumspiegel ändert sich im Vergleich zum Kontrollwert von 145,0 meq/l unter Fluoridgabe kaum. Lediglich nach Absetzen des Fluorid sinkt er auf 140.5 meq/l ab ($p < 0.02$). Die Serumosmolarität steigt von 295 mosmol/l in der Kontrolle auf 302 mosmol/l an ($p < 0.005$). Nach Absetzen des Fluorid geht sie wieder auf den Ausgangswert zurück.

C. Durstversuche

Durch die 24-stündige Wasser- und Nahrungskarenz kamen die Tiere während der Durstversuche unter Fluoridbelastung nicht selten in eine lebensbedrohliche Situation. Bei täglichen Harnvolumina von z. T. weit über 2 l waren die Tiere in den Durstversuchen nicht mehr fähig, ihre Wasserausscheidung wesentlich zu verringern.

Abb. 15 zeigt die Ergebnisse der Durstversuche.

Als Kontrolle nahmen wir den maximalen U/p osmol-Wert, den das einzelne Tier in der Periode vor Fluoridbelastung nach 24-stündigem Dursten erreichte ($x = 5.53$; $s = 1.19$). Schon am 1. Durstag beträgt die maximale Konzentrierleistung der Tiere nur noch 61 % ($x = 3.36$; $s = 0.72$) ($p < 0.005$) des Kontrollwertes, am 2. Tag 51 % ($x = 2.79$; $s = 0.66$) ($p < 0.005$) und am 3. Tag 57 % ($x = 3.13$; $s = 0.77$) ($p < 0.01$).

Am 7. Tag nach Absetzen des Fluorid betrug die Konzentrierleistung der Tiere 78 % ($x = 4.31$; $s = 1.42$) des Ausgangswertes. Die Hunde brauchten unterschiedlich lange nach Absetzen des Fluorid, bis sie die ursprüngliche Konzentrierleistung wieder annähernd erreicht hatten (7 - 24 Tage).

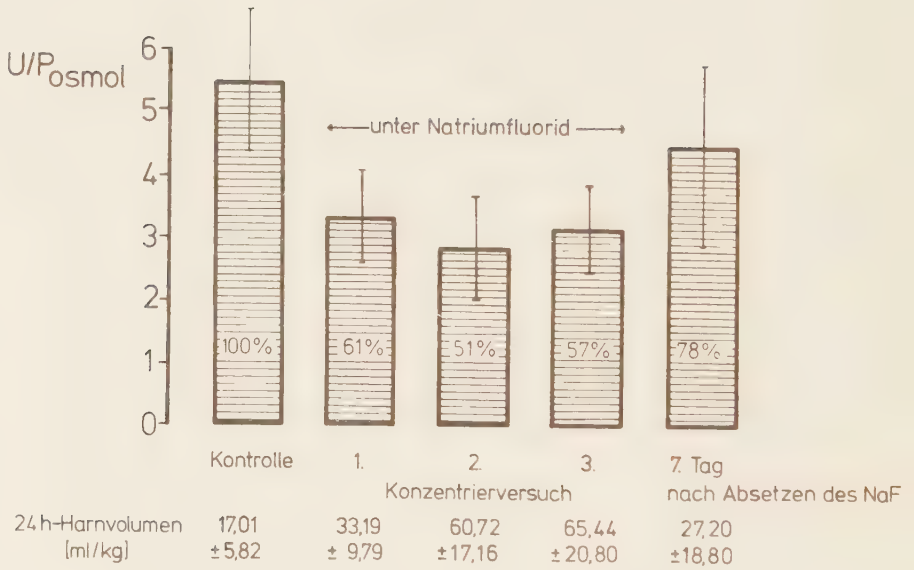


Abb. 15. Verhalten der maximalen U/p_{osmol}-Werte nach 24stündiger Wasser- und Nahrungskarenz unter der Fluoridverfütterung und am siebten Tag nach Absetzen des Fluorids. Unten sind die 24stündigen Harnvolumina der jeweiligen Versuchstage angegeben.

Die Serumnatriumkonzentration betrug während der 4 Durststage durchschnittlich 149.0 - 150.4 - 147.5 - 149.3 meq/l.

Die Serumosmolarität belief sich auf 313.0 - 312.2 - 310.0 - 302.0 mosmol/l).

D. Verdünnungsversuche

Die Ergebnisse der Verdünnungsversuche zeigt Tab. 9. In ihr sind als Kontrolle die Mittelwerte der Ergebnisse vor der Wassergabe aufgeführt. Der Serumfluoridspiegel liegt nach 1-stündiger Kontrolle bei 416.00 μ eq/l und nach der Wassergabe bei durchschnittlich 400.83 μ eq/l.

Die Serumosmolarität fällt von 309.90 mosmol/l auf einen minimalen Durchschnittswert von 278.00 mosmol/l ab.

Der U/p osmol-Wert sinkt von 2.55 auf den minimalen Wert nach Wassergabe von 0.33.

Das Harnvolumen beträgt in der Kontrolle im Mittel 26.83 μ l/min.kg und steigt nach der Wassergabe auf den maximalen Durchschnittswert von 274.46 μ l/min.kg an.

Das Plasmavolumen (n = 4) beträgt vor Wassergabe 44.71 ml/kg und steigt zum Zeitpunkt der maximalen Diurese um 17.56 % auf 53.43 ml/kg an.

Die Verdünnungsversuche nach Absetzen des Fluorid (n = 2) zeigen keinen wesentlichen Unterschied zu denen unter Fluorid, so daß man annehmen darf, daß die Verdünnungsleistung der Tiere unter Fluorid nicht wesentlich beeinträchtigt ist.

		Kontrollen	nach Wassergabe
Serumfluorid ($\mu\text{eq/l}$)	x	416,00	400,83
	s	51,07	180,04
	n	6	6
	p	-	-
Serumosmolarität (mosmol/l)	x	309,90	278,00
	s	7,16	13,48
	n	10	6
	p	-	0,001
U/p _{osmol}	x	2,55	0,33
	s	0,69	0,10
	n	17	6
	p	-	0,001
Harnvolumen ($\mu\text{l/min.kgKG}$)	x	26,83	274,46
	s	9,08	111,22
	n	17	6
	p	-	0,001
Plasmavolumen (ml/kgKG)	x	44,71	53,43
	s	6,07	4,77
	n	4	4
	p	-	-

Tabelle 9.

Verhalten von Serumfluorid, Serumosmolarität, U/p_{osmol}-Wert, Harnvolumen und Plasmavolumen in den Verdünnungsversuchen. Die Kontrollwerte wurden eine Stunde vor der peroralen Wassergabe ermittelt. Serumosmolarität und U/p_{osmol}-Wert nach Wassergabe entsprechen dem Durchschnitt der gefundenen Minimalwerte. Das Harnvolumen nach Wassergabe stellt den durchschnittlichen Maximalwert dar.

D I S K U S S I O N

I. Methoxyflurannarkose

Der Abfall des arteriellen Druckes unter Narkose und die parallel verlaufende Abnahme der Nierendurchblutung (Abb. 1) und des Glomerulumfiltrats ist für Methoxyfluran und ähnliche Inhalationsnarkotika schon öfter beschrieben worden (2, 22, 47). Das Verhalten des arteriellen Druckes wird auf ein Absinken des Herzzeitvolumens bei relativer Konstanz des peripheren Widerstandes während der Narkose zurückgeführt (56). Ebenso ist die Reduktion von Durchblutung und Filtrat wohl druckpassiver Natur; denn obgleich der systolische Blutdruck während der Narkose noch im Bereich der Autoregulation liegt, muß man bei niedriger Pulsfrequenz und langer Diastole doch annehmen, daß die diastolischen Blutdruckwerte die Autoregulationsschwelle unterschreiten.

Lediglich der signifikante Abfall der GFR in der zweiten Stunde unter Narkose überrascht, da zu diesem Zeitpunkt der arterielle Blutdruck mit über 80 mm Hg noch sicher im Bereich der Autoregulation der Niere liegt (75).

Wenn wir die Natriumausscheidung unter Methoxyfluran und Halothannarkosen betrachten (Abb. 3), so fällt die erhöhte Natriumexkretion in der ersten Stunde der Narkose auf. Da wir unsere Narkosen mit 6 mg/kg KG Methohexital eingeleitet haben, könnte der Verdacht nahe liegen, das Barbiturat habe eine natriuretische Wirkung. In Versuchen mit massiver Natriumbelastung, die in unserem Labor vorgenommen wurden, machten wir eine ähnliche Beobachtung. Die Komplexität der Tubulus-Funktion verbietet jedoch eine weitere Stellungnahme.

Die hohe Nierendurchblutung und die hohe GFR am ersten Tag nach Narkose erklären sich damit, daß die Tiere wenige Stunden vorher Nahrung und Wasser zu sich genommen hatten (8).

Auf Grund von Untersuchungen von Berliner et al. soll in Anwesenheit von antidiuretischem Hormon die Konzentration des Urins der ausgeschiedenen Menge osmotisch wirksamer Teilchen (solute excretion = $U \text{ osmol. HV}$) umgekehrt proportional sein (48).

Bei einem mittleren Abfall der GFR von 26.3 % (Vorperiode i. Vergleich zur 5. Stunde der Narkose) fiel die solute excretion

bei Tieren mit ansteigendem U/p osmol unter Narkose von durchschnittlich 23.9 auf 15.3 $\mu\text{osmol/min.kg}$ (Tab. 2, Abb. 2).

Die Tiere mit fallendem U/p osmol-Wert und steigender solute excretion zeigten einen mittleren Abfall der GFR von nur 11.5 %. Damit läßt sich zeigen, daß eine relativ geringgradige Verminderung der glomerulären Filtration den Konzentrierungsmechanismus der Niere in Anwesenheit von ADH nicht beeinträchtigt.

Die andere Gruppe der Tiere mit fallendem U/p osmol-Wert zeigte einen sehr starken Abfall der GFR mit 51 %. Hier fiel die solute excretion von durchschnittlich 15.6 auf 7.8 $\mu\text{osmol/min.kg}$.

Durch den Einfluß der Narkose wurde bei diesen Tieren die GFR offenbar so weit gedrosselt, daß das osmolare Load, das den aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife passierte, nicht mehr ausreichte, die ursprüngliche Markhypertonizität aufrecht zu erhalten (74). (Berliner et al. hatten denselben Effekt mit einer hochgradigen Stenosierung der a. renalis erreicht (48)). Auf Grund unserer Ergebnisse scheint eine solute excretion von 10 - 14 $\mu\text{osmol/min.kg}$ der Grenzbereich zu sein, in dem noch eine maximale Harnkonzentrierung möglich ist. Alle Werte, die darunter liegen, reichen für eine Aufrechterhaltung der Markhypertonizität und eine normale Funktion des Gegenstromsystems nicht mehr aus und die Harnkonzentrierung nimmt ab.

Der Abfall des Plasmavolumens hängt mit der Abnahme des Plasmaproteingehalts zusammen (Tab. 6). Keck et al. (40) vermuten, daß durch eine Schädigung der Kapillarmembran, die durch das Anaesthetikum hervorgerufen werden könnte, Plasmaprotein unter der Narkose das Gefäßbett verläßt und Plasmawasser mit in den Extravasalraum nimmt. Nach Beendigung der Narkose ist dieser Prozess anscheinend nur zögernd reversibel.

Die Erniedrigung des Harnvolumens unter Narkose (Abb. 3, Tab. 1) ist vermutlich zum einen Teil durch die gleichzeitige Abnahme der GFR bedingt, zum anderen aber dürfte die unter Allgemeinanaesthetie vielfach beschriebene Erhöhung des ADH-Spiegels im Serum hier von Bedeutung sein (59).

Van Dyke et al. (23, 24, 25) und Holaday (37) beschrieben das anorganische Fluoridion neben dem Oxalat als Metaboliten des Methoxyflurans. Beide Stoffwechselprodukte wurden von zahl-

reichen Autoren für die gefundenen Nierenschädigungen am Menschen (7, 38, 53, 72, 73) verantwortlich gemacht. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (33, 52, 53, 54, 71) hielten wir das Fluorid für das ausschlaggebende Toxin und konzentrierten uns auf dessen Bestimmung im Serum und Urin der narkotisierten Tiere.

Der kontinuierliche Anstieg des Serumfluoridspiegels von 2 $\mu\text{eq/l}$ (Abb. 4) auf Werte zwischen 120 und 200 $\mu\text{eq/l}$ unter Narkose macht den raschen Umbau des Methoxyfluran im Stoffwechsel deutlich.

Im Vergleich zu Befunden am Menschen und an der Ratte (53, 54) fällt beim Hund der Serumfluoridspiegel relativ rasch ab. Die Ursache liegt wahrscheinlich darin, daß der Hund bezogen auf das Körpergewicht ein doppelt so hohes Filtrat hat, wie der Mensch. Außerdem mögen die von uns untersuchten Tiere besonders fettarm gewesen sein.

Trotz der im Vergleich zu anderen Halogenidionen hohen Fluorid-clearance werden immer noch etwa 40 - 70 % des filtrierte Fluorids resorbiert und passieren dabei die Tubuluszellen. Auf diese Weise wäre eine toxische Wirkung des Fluorids auf die Nierenzellen denkbar. Insgesamt gesehen sind die Veränderungen der GFR, der Durchblutung sowie der Wasser- und Natriumexkretion nach Beendigung der Methoxyflurannarkose voll reversibel (55).

Die Durstversuche am 3. postnarkotischen Tag (Abb. 5) zeigen jedoch eine nicht zu bezweifelnde Einschränkung der maximalen Konzentrationsfähigkeit der Niere mit einem statistisch sicheren Abfall von 20 - 30 % gegenüber dem Kontroll U/p osmol-Wert. Nehmen wir die Halothannarkosen zum Vergleich (Tab. 7), so zeigt sich, daß die Fluoridspiegel und die Fluoridausscheidung sowohl während der Narkosen, als auch nach Narkose nur etwa 1/30-stel der unter Methoxyfluran gefundenen Werte beträgt. Erwartungsgemäß sehen wir dann auch bei den Durstversuchen am 3. postnarkotischen Tag keine signifikante Einschränkung der Nierenleistung. Dieser Befund bewog uns letztlich, Fluoridverfütterungen an 5 Hunden vorzunehmen, um so die toxische Wirkung des Fluorid auf die Nierenfunktion über längere Zeit studieren zu können.

II. Fluoridverfütterung

Die Größe des Glomerulumfiltrats wurde bei den von uns gemessenen Serumfluoridspiegeln durch das Fluoridion nicht beeinflusst. Dies steht in Übereinstimmung mit den von Frascino gefundenen Ergebnissen. Zudem ist bekannt, daß das Fluoridion nicht an Plasmaeweiße gebunden wird und deshalb die Fluoridkonzentration im Ultrafiltrat der im Plasma entspricht (16).

Die Fluoridclearance erwies sich als Funktion des ausgeschiedenen Harnvolumens pro Zeit. Wie schon andere Untersucher vor uns (14, 15, 16, 67), so fanden wir bei hohen Harnvolumina einen Anstieg der Fluoridclearance und eine Abnahme bei sehr niedrigen Harnflüssen. Bei maximaler Diurese wurden aber immer noch 30 - 40 % des Fluorids zurückgehalten (Abb. 14).

Eine Abhängigkeit der Fluoridclearance vom Serumfluoridspiegel konnten wir nicht finden, obwohl wir ihn während der initialen Fluoridbelastung erheblich steigerten: die Fluoridclearance blieb annähernd konstant (Abb. 9 und 10).

Die Tubulusmembran ist offenbar in der Lage, zwischen Fluorid und anderen Halogenidionen zu unterscheiden, denn die von Chen et al. (16) und Carlson et al. (15) gefundenen tubulären Exkretionsraten von Chlorid und Bromid lagen bei 0.5 - 1.0 %.

Aufgrund dieser Befunde nehmen wir an, daß das Fluoridion tubulär wie ein inertes Molekül ähnlich dem Harnstoff behandelt wird (11). Da wir U/p_F -Werte bis zu 150 (Carlson bis zu 120) fanden, unterliegt das Fluorid offenbar einem Konzentrierungsmechanismus im Nierenmark. Dafür spricht auch, daß von zahlreichen Autoren (67) die nach Fluoridverfütterungen die Verteilung des Fluorid im Organismus verschiedener Spezies untersucht haben, schon 10 min. nach Versuchsbeginn in der Niere eine im Vergleich zu anderen Organen ungewöhnlich hohe Fluoridkonzentration gefunden wurde.

Für die Beurteilung der Ergebnisse unter Fluorid-Belastung bieten sich die Kontrollen nach den Methoxyflurannarkosen zum Vergleich an. Zeigte in der zuletzt genannten Versuchsreihe der Hämatokrit keine Veränderung, so wurde etwa 1 Woche nach Beginn der Natrium-Fluorid-Gabe das hämatopoetische System sehr stark gehemmt.

Alle Tiere befanden sich bei Absetzen des Natriumfluorid in einem anämischen Zustand. Dabei war der Leukozytensaum im Hämatokritröhrchen immer auffallend hoch. Außerdem sei hier nur am Rande erwähnt, daß die Tiere im vergifteten Zustand neben einer ausgeprägten Inappetenz häufig Schleimhautläsionen an den Augen, dem Mund und dem Urogenitalsystem aufwiesen (kenntlich an Hämaturie).

Wir betrachten nun die 24-Stunden-Bilanzen der Fluoridbelastung. Im Vergleich zu den Kontrollwerten wurde sowohl nach den Methoxyflurannarkosen als auch unter Natriumfluorid vermehrt Harnstoff ausgeschieden. Dies läßt sich bei der relativen Konstanz des Serumharnstoffspiegels nur mit einer erhöhten Harnstoffproduktion erklären. Bond et al (10) beschrieben ebenfalls eine eiweiß-katabole Wirkung des Fluorids in Versuchen an Ratten.

Die Fluoridbilanz zeigte, daß 53 % der applizierten Fluoridmenge - entsprechend 283 meq - über die durchschnittliche Belastungsdauer von 17 Tagen retiniert wurde. Zahlreiche Autoren (14, 15, 45) konnten vor uns schon nachweisen, daß 99 % des über längere Zeit retinierten Fluorids in der Knochensubstanz gespeichert wird. (Über den möglichen Speichermechanismus wird unten noch zu sprechen sein). Die Fluoridelimination nach Absetzen der Verfütterung geht nur sehr zögernd voran. Wir errechneten eine Halbwertszeit des retinierten Fluorids nach Absetzen der Fluoridzufuhr von ungefähr 120 Tagen.

Die Fluoridbilanz der initialen Belastung zeigt, daß das Fluorid auch schon nach kurzer Infusionsdauer in erheblichen Mengen retiniert wird (Abb. 9).

Die positive Natriumbilanz von täglich 1.11 meq/kg, die wir in der Kontrollperiode vor Beginn der Natriumfluorid-Belastung fanden, entspricht sicherlich nur z. T. einer Retention von Natrium (siehe auch Natrium-Bilanz in der Kontrolle nach Natrium-Fluorid), denn bei normaler Diät und gutem Allgemeinzustand müßten die Tiere eine annähernd ausgeglichene Natrium-Bilanz haben, bzw., die Natrium-Ausscheidung müßte der Natrium-Aufnahme entsprechen. Wir kalkulierten deshalb folgende, nicht in die Bilanz eingehende Natriumverluste:

1. Die gemessene Natriumausscheidung im Urin ist zu niedrig, da

im Trichter des Stoffwechselkäfiges NaCl in kristalliner Form zurückbleibt (max. 10 % der täglichen Natriumexkretion).

2. 5 - 6 meq der mit der Nahrung aufgenommenen NaCl-Menge werden mit den Faeces, also extrarenal täglich ausgeschieden.
3. Weitere Extrarenale Natrium-Verluste, z. B. über den Speichel (8).

Wenn wir nun davon ausgehen dürfen, daß die Natrium-Bilanz vor Natriumfluorid-Gabe in etwa ausgeglichen war, dann haben die Tiere unter Fluorid-Belastung mehr Natrium ausgeschieden als oral oder parenteral aufgenommen, und zwar im Durchschnitt täglich 0.80 meq/kg. Das entspricht einem Natriumverlust von 300 meq pro Tier und Belastungsdauer. Das gesamte Körpernatrium der einzelnen Tiere beträgt durchschnittlich 1400 meq (26). Davon befinden sich nur etwa 2,4 % im intrazellulären Raum. Das extrazelluläre Natrium teilt sich in 2 Kompartimente auf:

1. Das mit Na^{22} oder Na^{24} austauschbare extrazelluläre Natrium (physiologischer Extrazellulärraum) beträgt 68.3 % des gesamten Körpernatriums.
2. Das nicht mit Na^{22} oder Na^{24} austauschbare Natrium, das in kristalliner Form in der Knochensubstanz liegt: 29.3 %.

Aufgrund von Einzelmessungen glauben wir voraussetzen zu dürfen, daß der Extrazellulärraum der Tiere sich unter der Fluorid-belastung nicht entscheidend geändert hat. Der Natriumverlust von durchschnittlich 300 meq pro Belastungsdauer kann deshalb nur damit erklärt werden, daß nicht austauschbares Natrium sich aus der Knochensubstanz gelöst hat und renal eliminiert wurde. Betrachten wir die Natriumbilanz während der initialen Fluorid-belastung, so zeigt sich, daß sogar schon nach 5-stündiger Fluorid-belastung die Tiere eine negative Natriumbilanz eingingen. Es fragt sich nun, welcher Mechanismus der Natriumelimination aus der Knochensubstanz zugrunde liegen könnte.

Manche Autoren haben gezeigt, daß ein Anstieg der Fluoridkonzentration im Knochen mit einem Abfall des Hydroxid- und Karbonatgehaltes des Knochen einhergeht. Neumann et al. (68) vermuten, daß das Fluoridion in den Apatitkristall ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) des Knochen eindringt und auf der Oberfläche liegende monovalente Gruppen wie OH^- und HCO_3^- freisetzt. Armstrong et al. (68) halten hingegen einen Austausch des Fluorids gegen Citrat für möglich.

Insgesamt sind die oben genannten Befunde aber spärlich und spekulativ. Neuere Untersuchungen von McCann et al. (68) und Weidman et al. (68) weisen darauf hin, daß mit steigender Fluoridkonzentration im Knochen der Magnesiumgehalt des Knochen zunimmt. Die zuletzt genannten Autoren vermuten deshalb ein Präzipitat von MgF_2 auf der Oberfläche des Apatitkristalls. Der Natriumgehalt des Knochen wurde aber leider in diesen Versuchen nicht verfolgt. Wenn sich nun das in die Knochensubstanz eindringende Fluorid als MgF_2 im Knochen ablagert und dabei Natrium im Austausch gegen das bivalente Magnesiumion aus der Knochensubstanz ausgelöst wird, so ist zu erwarten, daß das aus dem Knochen freigesetzte Natrium wie eine "endogene Natriuminfusion" wirkt, die renal eliminiert wird (65).

Für diese Hypothese spricht, daß die über die Belastungsdauer in der Knochensubstanz retinierte Fluoridmenge von 280 meq dem in diesem Zeitraum eingetretenen Natriumverlust von 300 meq gut entspricht.

Andererseits könnte der Natriumverlust auch primär durch eine Schädigung des aktiven Natriumtransports im Tubulus zustande kommen. Die Tatsache, daß die negative Natriumbilanz schon nach kurzzeitigen Fluoridbelastungen zu sehen war, (Abb. 10) ließe diese Hypothese plausibel erscheinen. Dagegen spricht aber, daß die Tiere in den Verdünnungsversuchen immer in der Lage waren, einen hypotonen Harn zu erzeugen ($U/p \text{ osmol} = 0.3$ bei maximaler Diurese).

Das ist jedoch nur möglich, wenn der aktive Natriumtransport im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife unversehrt ist. Außerdem erscheint der Natriumverlust von 15 - 20 meq pro Tag im Vergleich zu der täglichen Natriumgesamtausscheidung von etwa 110 meq zu gering, als daß er auf eine renale Schädigung zurückgeführt werden könnte (51).

Fraschino (33) fand in seinen Versuchen an narkotisierten Hunden keine negative Natriumbilanz. Mehrstündige Pentobarbitalnarkosen führten jedoch in unserem Labor stets zu einer Natriumretention (positive Bilanz!) (37). Wir könnten uns deshalb vorstellen, daß nur das wache Tier zur Untersuchung der Natriumbilanz unter Fluoridgabe geeignet ist.

Die Bilanz der gesamten osmolaren Exkretion ergab, daß neben

Natrium und Harnstoff auch noch andere harnpflichtige Substanzen wie z. B. Kalium, Chlorid und Kreatinin unter langdauernder hoher Fluoridgabe vermehrt ausgeschieden werden.

Die Einschränkung der Konzentrierleistung der Nieren war unter der Fluoridbelastung wesentlich ausgeprägter als nach den Methoxyfluranarkosen (Abb. 7 und 15).

Wir konnten damit zeigen, daß die Schädigung des Konzentriermechanismus von der Höhe des Serumfluoridspiegels abhängig ist.

Vier Ansatzpunkte wären für das Fluoridion als Inhibitor der Konzentriertätigkeit möglich (69):

1. Die Hemmung der Enzyme des aktiven Ionentransports im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife.

Wie wir jedoch schon oben ausgeführt haben, ist diese Möglichkeit unwahrscheinlich.

2. Die Hemmung der Freisetzung des ADH am Hypophysenhinterlappen. Damit könnte das Syndrom eines primären Diabetes insipidus simuliert werden. Eine parenterale Gabe von ADH mußte in diesem Fall die Funktionsstörung vollständig beheben.

Untersuchungen anderer Autoren (52, 53, 54) und eigene Versuche (Abb. 12) haben gezeigt, daß fluoridinduzierte Störungen der Konzentrierleistung ADH refraktär sind. Deshalb ist eine zentrale Hemmung der ADH-Freisetzung durch Fluorid sicher ausgeschlossen.

3. Die Hemmung der ADH-Wirkung am distalen Abschnitt des Nephrons im Sinne eines renalen Diabetes insipidus. Orloff et al. (58) wiesen nach, daß die durch ADH regulierte Wasserpermeabilität von der Konzentration des zyklischen 3'5'-Adenosinmonophosphats (3'5'AMP) abhängig ist. Über eine Beeinflussung der membranständigen Adenylzyklase bewirkt das ADH eine Konzentrationssteigerung des zyklischen 3'5'-AMP, das aus ATP gebildet wird.

Sutherland et al. (71) konnten zeigen, daß das Fluoridion in vitro die Konzentration von zyklischem 3'5'-AMP in verschiedenen Geweben erhöht und zwar vermutlich über eine Stimulierung der Adenylcyclase. Da nun die Wasserpermeabilität der Zellmembran von der Konzentration des gebildeten zyklischen 3'5'-AMP abhängig ist, erscheint eine Hemmung der ADH-Wirkung am distalen Nephron oder am Sammelrohr durch das Fluoridion zu-

nächst wohl unwahrscheinlich.

Es ist aber bekannt, daß das Fluoridion mehrere Enzyme des intermediären Stoffwechsels hemmt (68).

Bei einer generalisierten Intoxikation des Organismus durch Fluorid wäre deshalb eine verminderte Produktion an energiereichen Phosphaten zu erwarten, vor allem aber in der Sammelrohrzelle, da im Nierenmark die Fluoridkonzentration besonders hoch ist (bis zum 150-fachen des Serumwertes: U/p_F bis zu 150). Deshalb dürfte aufgrund des verringerten Angebotes an ATP die vermehrte Produktion von zyklischem 3'5'-AMP unbedeutend bleiben, obwohl die Adenylcyclaseaktivität gesteigert ist.

4. Die Schädigung der glatten Gefäßmuskulatur durch das Fluoridion (68). Hohe Fluoridkonzentrationen könnten zu einer Vaso-dilatation der präkapillären Nierengefäße führen und eine Erhöhung der Markdurchblutung erzeugen. Die daraus folgende Auswaschung des Nierenmarks würde die Markhypertonizität senken und die Konzentrierleistung der Niere beeinträchtigen.

Fraschino deutete seine Befunde ebenfalls mit einer Auswaschung des Nierenmarks. Die von ihm und Whitford (77) gefundene Abnahme des Natriumgradienten des Nierenmarks kann auch unter diesem Gesichtspunkt interpretiert werden.

Insgesamt gesehen reichen aber die Befunde nicht aus einen Pathomechanismus für die fluoridabhängige Störung der Konzentrierleistung verantwortlich zu machen. Ebenso wäre es denkbar, daß mehrere der oben diskutierten Ansatzstellen gleichzeitig für die Schädigung in Frage kämen.

Nähere Aufschlüsse über das Problem der Wasserpermeabilitätsänderung bleiben wohl Versuchen an der Froschhaut und der Krötenblase in Anwesenheit hoher Fluoridkonzentrationen vorbehalten.

Zusammenfassung

Elf Bastardhunden wurden im Abstand von neun Tagen je zwei fünfstündige Methoxyflurannarkosen appliziert. Dabei zeigte sich ein massiver Anstieg des Fluoridspiegels im Serum und im Urin unmittelbar nach Narkosebeginn (Fluorid ist ein Stoffwechselprodukt des Methoxyfluran). Die Ausgangswerte waren am 8. Tag nach Narkose noch nicht wieder erreicht. Die maximalen U/p osmol Werte im 24-stündigen Durstversuch waren am dritten Tag nach Narkose um 20 - 30 % gegenüber den Kontrollwerten reduziert.

Um die Ursache des Konzentrierdefektes nach Methoxyflurannarkosen weiter verfolgen zu können, wurde an fünf Bastardhunden durchschnittlich siebzehn Tage lang Natriumfluorid verfüttert. Die dabei erzielten Serumfluoridwerte lagen während der gesamten Versuchsdauer etwa doppelt so hoch wie die unter den Methoxyflurannarkosen erreichten maximalen Fluoridspiegel. Von der insgesamt verfütterten Fluoridmenge retinierten die Tiere 53 % in der Knochensubstanz; nach Absetzen des Natriumfluorids wurde die gespeicherte Fluoridmenge mit einer Halbwertszeit von etwa 120 Tagen eliminiert. Unter der Fluoridverfütterung gingen die Tiere ein Natriumdefizit ein. Die in der Knochensubstanz retinierte Fluoridmenge entsprach nahezu exakt der unter der Fluoridverfütterung verlorenen Natriummenge. Ein Austauschmechanismus des Fluorids gegen das Natrium in der Knochensubstanz wurde diskutiert.

Die maximalen U/p osmol Werte in den 24-stündigen Durstversuchen unter der Fluoridgabe waren um 40 - 50 % gegenüber den Kontrollwerten reduziert. Eine direkte Abhängigkeit des Konzentrierdefektes von der Höhe des Serumfluoridspiegels ist damit erwiesen.

Als Pathomechanismen des fluoridabhängigen Konzentrierdefektes kommen zwei Möglichkeiten in Frage:

1. Das Fluoridion hemmt mehrere Enzyme des Intermediärstoffwechsels. Auf Grund der hohen Konzentrierung des

Fluorids im Nierenmark könnte deshalb die Produktion an energiereichen Phosphaten in den Sammelrohrzellen herabgesetzt sein. Die eingeschränkte Wirkung des ADH an den Sammelrohrzellen wäre die Folge.

2. Über eine Schädigung der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt das Fluoridion die Auswaschung des Nierenmarks und senkt die Markhypertonizität. Die Konzentrierleistung der Niere ist damit beeinträchtigt.

II. REFERENCES

1. AITKEN J.F., FORTIN A.V., FOLT F.D., BIERE E.M.,
ALEXANDER M., A clinical evaluation of methoxy-
flurane in man, Anesthesiology 21, 512, 1960.
2. AUERGER A., HEINRICH J., Methoxyfluran und Nierenfunktion,
Anaesthesist, 14, 202, 1965.
3. AUSTIN K., WILLIAMS P.J., Methoxyflurane and renal
function, Anesthesiology, 28, 637, 1967.
4. BAGWELL E.E., WOODS E.F., GADSDEN R.H., Bloodlevels and
cardiovascular dynamics during methoxyfluran-
inhalations in dogs, Anesthesiology, 23, 243, 1961.
5. BARKS R.E., GOLDWHITE H., Fluorine chemistry, Handbook
of Experimental Pharmacology, Vol. XX/1,
Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York 1966.
6. BELL J.L., FORTIN A.V., FREEMAN J.L., LA PLANTE
F.J., BUCKALEY V.M., The effect of methoxyflurane
anesthesia on renal tubular handling of water,
Clinical Research, 16, 59, 1968.
7. FERGUSON A., COLLIER C.G., FRANKSON C., GLAS J.E.,
LOFFLER B., MAGNUSSEN G., NORDENSTAM H., RYAN P.,
Oxalosis in renal transplants following methoxy-
flurane, anesthesia; Brit. J. Anaesth., 44, 569, 1972.
8. KIRCHBECK W., SCHNEIDER H., Untersuchung an Menschen
unter zur Einstellung der Natriumbilanz II,
Pflügers Archiv 295, 280-92, 1967.

9. BOEA A., The effect of methoxyflurane on the renal bloodflow of the dog, *Anesthesiology*, 26, 240, 1965.
10. BOND A.M., MURRAY M.M., Kidney function and structure in chronic fluorosis, *Brit. J. Exp. Path.*, 23, 168, 1950.
11. CHASIS H., SMITH H.W., The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis, *C. Clin. Invest.* 17, 247, 1948.
12. CALE J.C., PARKS C.R., JENKINS M.T., Hepatic and renal effects of methoxyflurane in dogs, *Anesthesiology*, 23, 1962.
13. CALE J.C., COHEN D.R., JENKINS M.T., Hepatic and renal effects of methoxyflurane on dogs, *Anesthesiology*, 23, 248, 1962.
14. CARLSON C.H., ARMSTRONG W.D., SINGER I., Distribution and excretion of radiofluoride in the human, *P.S.E.B.M.*, 104, 1960.
15. CARLSON C.H., ARMSTRONG W.D., SINGER I., HINSHAW I.B., Renal excretion of radiofluoride in the human, *Am. J. Phy.* 196, 829-32, 1960.
16. CHEN F.S., SMITH F.A., GARDNER D.E., O'BRIEN G.A., HODGE H.C., Renal clearance of fluoride *P.S.E.B.M.*, 92, 879, 1956.
17. CHENOWETH I.B., ROBERTSON D.L., EMLEY D.S., GOLINE R., Blood and tissue levels of ether, halothane, chloroform and methoxyflurane in dogs. *Anesthesiology*, 23, 1962.
18. LAZZE ON ANESTHESIA, Statement regarding the role of methoxyflurane in the production of renal dysfunction *Anesthesiology*, 24, 1971.
19. COMBINS L.J., NISHIMURA T.G., LAZZE R.L., Renal effects of low dose methoxyflurane with cardiopulmonary bypass, *Anesthesiology* 36, 286, 1972.

20. GRANDI W.B., LAIPAS S.G., MACDONALD A., Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia, *Anesthesiology* 27, 591, 1966.
21. GRANDI W.B., LAIPAS S.G., Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia, *Anesthesiology* 27, 591, 1966.
22. GRANDI W.B., LAIPAS S.G., Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia, *Anesthesiology* 27, 591, 1966.
23. van DYKE R.A., CHENOWETH M.B., Metabolism of volatile anesthetics, *Anesthesiology* 26, 348, 1965.
24. van DYKE R.A., CHENOWETH M.B., In vitro metabolism of methoxyflurane and halothane in rat liver slices and cell fraction, *Bio.Pharm.*, 1965.
25. van DYKE R.A., CHENOWETH M.B., POZNAK A., Metabolism of volatile anesthetics, Conversion in vivo of several anesthetics to $^{14}\text{CO}_2$ and Chloride, *Biochem. Pharm.* 13, 1239, 1964.
26. EDELMANN J.S., LEIBMAN J., Anatomy of body water and electrolytes, *Amerc. J. Med.* 27, 256, 1956.
27. EGER E.I., BRANDSTATER B., SAIDMAN I.J., SUGAN M.J., SEVINGHAUS J., LUNSON D.S., Equipotent alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, diethyl ether, fluroxene, cyclopropane, xenon, and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 26, 771, 1965.
28. EGER E.I., SARGENT R., The solubility of methoxyflurane in human blood and tissue components, *Anest.* 24, 1963.
29. ELLINGTON S.G., GOTTINET J.A., COHN H.O., Renal and hepatic injury associated with methoxyflurane anesthesia, *Ann. Int. Med.* 69, 1229, 1969.

30. FINSTERER U., FRUCHSUNAND F., BRECHTEL-BAUER H., Critical evaluation of methods for determination of blood volume in the dog, Pflüg. Arch. 341, 63, 1973.
31. FISEROVA-BERG-ROVA V., Effects of pretreatment on fluoride levels in bones following methoxyflurane and ethrane anesthesia, Presented at the annual meeting of the Americ. Society of Anesthesiologists. Oct., 1970.
32. FRANT M.S., ROSS J.W., Electrode for sensing fluoride ion activity in solution, Science 154, 1966, 1553.
33. FRASCINO J.A., Effect of inorganic fluoride on the renal concentrating mechanism. Possible nephro-toxicity in man. J. Lab. Clin. Med. 79, 192, 1972.
34. FRY B.W., TAVES D.R., Serum fluoride analysis with the fluoride electrode, J. Lab. Clin. Med. 75, 1020, 1970
35. FRY B.W., TAVES D.R., MERIN R.G., Fluorometabolites of methoxyflurane: Serum concentrations and renal clearances, Anesthesiology, 38, 1973.
36. GAGNEP M.B., HUBBARD D., TAYLOR R.T., JOHNSON J.P., Renal function associated with methoxyflurane anesthesia South. Med. J. 62, 1487, 1969.
37. GOLADAY D.A., RUDEFSKY S., TREUHAFT I.S., The metabolic degradation of methoxyflurane in man, Anest. 33, 579, 1980.
38. HOOK J.A., Fluoride and methoxyflurane nephropathic, Anest. 33, 111, 1980.
39. MCINTYRE J.W.R., RUSSEL J.C., Renal function and methoxy-flurane anesthesia, Canad. Anesth. soc. J., 18, 131, 1971.

40. KECK T., BRECHTELBAUER H., KRALER K., Wasser und Natrium-
ausscheidung nach isotonen Kochsalzinfusionen bei
wachen Tunden mit verschiedenem Natriumbestand.
Pflügers Arch. 341, 119-130, 1969.
41. LECK T., JOEFICH R., ROZTOROFF W.D.V., FINSTERER U., BRUCH-
SUNAND F., BRECHTELBAUER H., KRALER K.,
Sodium excretion in conscious dogs and anesthetized
dogs after large saline infusions.
Pflüg. Arch. 341, 51-62, 1973.
43. KHOURI E.M., GREGG D.E., Miniature electromagnetic flow-
meter applicable to coronary arteries, J. Appl.
Ibf., 18, 224, 1963.
44. KHOURI E.M., GREGG D.E., An inflatable cuff for zero
determination in blood flow studies. J. Appl.
Ibf., 23, 395, 1967.
45. LARGENT E.J., Rates of elimination of fluoride stored
in the tissues of man. Arch. industr. Hyg.
6, 37 - 42, 1952.
46. LEBOWITZ M.H., Nephrogenic diabetes insipidus following
methoxyf. anesthesia, A report of two cases,
Anesthesiology Analg. 43, 233, 1969.
47. LITAROWSKI G., IONCESCU P., LITAROWSKI D., BRINZAN M.,
hemodynamic changes in the pulmonary and renal
circulation during halothane and methoxyflurane
anesthesia, Acta anesth. Scand., 10, 643, 1966.
48. LEVINSKY N.G., DAVIDSON D.G., BERLINER R.W., Effects of
reduced glomerular filtrationsrate on urine
concentration in the presence of ADH, Am. J.
Physiol., 196, 1962.
49. LEVINSKY N.G., DAVIDSON D.G., BERLINER R.W., Changes in urine
concentration during prolonged administration of
vasopressin and water, Am. J. Physiol., 196, 451-6, 1962.

50. MURRAY J.L., MURRAY F., TILLEY D.L., Clin. Chem. 11, 824, 1965.
51. MARTINEZ-LALDONADO M., BENNOYAN G., SUKI W.H., Importance of aerobic and anaerobic metabolism in renal concentration and dilution, Am. J. Phys. 218(4), 1076-81, 1970.
52. MAZZE R.I., SHUB G.L., JACKSON S.H., Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia. A randomized prospective clinical evaluation, J.A.M.A. 216, 1571, 1971.
53. MAZZE R.I., BRUDILL J.R., COUSINS M.J., Methoxyf. metabolism and renal dysfunction: clinical correlation in man, Anesth. 36, 441, 1971.
54. MAZZE R.I., COUSINS M.J., ROBER J.C., Dose-related methoxyf. nephrotoxicity in rats: A biochem. and pathologic correlation, Anesth. 36, 571, 1972.
55. MESSINCK J.M., WILSON D.M., THEYE R.A., Canine renal function and V_{O_2} during methoxyf. anesthesia, Anesthesia and analgesia 51, 6, 1972.
56. NORTH W.C., STEPHEN C.R., A second look at methoxyf.: four years of experience, Anesth. Analg. 45, 117, 1966.
57. NORTH W.C., STEPHEN C.R., Hepatic and renal effects of methoxyf. in surgical patients, Anesth. 1965.
58. ORLOFF J., HANSLER J.S., The cellular mode of action of antidiuretic hormone. Am. J. of Phys. Vol. 30, 1964.
59. OLIVA R., OLIVA R., Urine levels of ANP in man during methoxyf. anesthesia and recovery, Anesthesiology 37, 500, 1972.
60. OLIVA R., OLIVA R., The effects of methoxyflurane anesthesia and surgery on postoperative renal function in man, Anesthesiology 37, 370, 1972.

61. PADDOCK R.D., PARKER J.L., GUADAGNI U.F., The effects of methoxyflurane on renal function, *Anesth.* 25,707, 1964.
62. FANBER B.J., FREEMAN R. B., ROTH-MOYO L.A., MARKOWITZ W., Toxicity following methoxyflurane anesthesia I. Clinical and pathological observations in two fatal cases, *J.A.M.A.* 214, 86, 1970.
63. PERKINSON J.D., WHITNEY I.B., MONROE R.A., LOTZ W.E., COLLIER C.L., Metabolism of fluorine 18 in domestic animals, *Am. J. Phys.* 182, 383, 1955.
64. FEZZI F.J., PROBESE A.S., GRUNBERG S.R., Methoxyflurane and renal toxicity, *Lancet* I, 823, 1966.
66. SAIDMAN L.J., EGHERE J., MUNSON R.S., BABAD A.A., MUALLEM M., Minimum alveolar concentration of methoxyflurane, halothan, ether, and cyclopropan in man: Correlation with theorys of anesthesia, *Anesth.* 13, 1967.
67. SMITH F.A., Handbook of experimental pharmacology, Metabolism of inorganic fluoride, Springer Verlag, New York 1966.
68. SMITH F.A., Pharmacology of fluorides II, Springer Verlag Berlin, Heidelberg New York, 1970.
69. SMITH H.W., The kidney structure and function in health and disease, Oxford Univ. Press, New York 178, 1951.
70. SILVERBERG D.S., McINTURE J.L.R., ULAN R.A., GAIN E.A., Oxalic acid excretion after methoxyflurane and halothane anesthesia, *Canad. Anesth. Soc. J.* 18, 496, 1971.
71. SUTHERLAND E.W., RALL T.W., MUNKON T., Adenyl Cyclase, I. Distribution, preparation and properties, *J. Biol. Chem.* 237, 1220, 1962.

72. TAVES D.R., FRIE B. ., FREEMAN R.B., GILLIES A.C., Toxicity following methoxyflurane anesthesia III, J.I.M.A. 1, 214, 1970.
73. TAVES D.R., GILLIES A.C., FREEMAN R.B., FRIE B. ., Toxicity following methoxyflurane anesthesia III, Hemodialysis of metabolites, JAMA 1, 214, 1970.
74. ULRICH J., SAMBACH R.R., Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Verdünnung, Pflügers Archiv 310, 320-36, 1969.
75. THURAU K., Renal hemodynamics, AM.J. Med. 36, 5, 698-719, 1964.
76. WEATHERELL J.A., Fluoride and the skeletal and dental tissues, Handbook of experimental Pharm., Springer Verlag, New York 1966.
77. WHITFORD G.M., TAVES D.R., Fluoride-induced diuresis.: Plasmaconcentrations in the rat. I.I.P.F. 11, 637, 1974.
78. WISEMAN, Handbook of experimental pharmacology, Springer Verlag New York 1966.

Herrn Prof. Dr. med. K. Kramer danke ich für die Überlassung des Themas, die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und das Interesse, das er meiner Untersuchung entgegenbrachte.

Fräulein H. Köppler und meiner lieben Frau danke ich für die Sorgfalt und Geduld bei der Niederschrift der Arbeit.

LEBENS LAUF

=====

geboren am:	22. 2. 1947
in:	Straas b. Münchberg/Oberfr.
Familienstand:	verheiratet
Vater:	Max Witzgall, Vorstand der Kottern Textil AG, Kempten.
Mutter:	Emmy Witzgall, geb. Wilferth
Volksschulen:	1953 - 1959 in Essen und Ulm
Gymnasien:	1959 - 1968 in Ulm, Gronau/Westf. und Kempten/Allgäu
Abitur:	1968 am Allgäu-Gymnasium/Kempten
Medizinstudium:	1968 - 1973 an der Ludwig- Maximilian Universität in München
Physikum:	Wintersemester 1970/71
Doktorarbeit:	bei Prof. Kramer, Physiologisches Institut der Universität München über ein Thema aus der Nieren- physiologie

